DE LA

TUBERCULOSE EXPÉRIMENTALE



Motteroz, Adm. Direct. des Imprimeries réunies, A, rue Mignon, 2, Paris.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

CONCOURS POUR L'AGRÉGATION

(section de médecine et médecine légale)

DE LA

TUBERCULOSE EXPÉRIMENTALE

PAR

LE Dr M.-X.-J. SCHMITT

Professeur agrégé à la Faculté de Nancy



PARIS

G. MASSON ÉDITEUR

LIBRAIRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE DE PARIS

Boulevard Saint-Germain et rue de l'Éperon

EN FACE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

1883

DE LA

TUBERCULOSE EXPÉRIMENTALE

INTRODUCTION

Le jour où M. Villemin chercha à établir sur des bases expérimentales la doctrine de la contagiosité de la tuberculose, à laquelle depuis des siècles déjà de grands noms s'étaient empiriquement ralliés, il inaugura une ère nouvelle dans l'étude étiologique de la phthisie pulmonaire.

Dès le lendemain, de nombreux expérimentateurs se mirent à l'œuvre ; et, depuis cette époque, chaque année vit paraître d'importants travaux sur un sujet que les belles recherches des Laennec, des Louis et de leurs élèves semblaient avoir entièrement épuisé. Et cependant le problème des causes et des origines de la tuberculose est loin d'être complètement élucidé ; sur bien des points, les meilleurs observateurs hésitent encore, partagés entre des affirmations contradictoires.

Nous n'avons pas, dans ce travail, la prétention de faire la lumière sur cette question de la tuberculose expérimentale si importante et si grosse de conséquences pratiques ; nous n'ajouterons même aucun fait nouveau à tous ceux que l'on a produits jusqu'à ce jour. Le temps limité que nous avons pu accorder à cette étude ne nous a pas permis des recherches assez nombreuses et assez longuement mûries pour asseoir

notre opinion sur des faits personnels; mais du moins par un examen attentif de ce que d'autres ont observé, nous chercherons à nous tenir en garde contre une généralisation hâtive, un fâcheux enthousiasme ou un scepticisme plus déplorable encore.

Si nous jetons un coup d'œil sur les nombreuses discussions qu'a soulevées la tuberculose expérimentale, nous voyons qu'elles ont surtout porté sur deux grandes questions : Peut-on, par l'introduction de matière tuberculeuse dans l'économie, provoquer l'éclosion de la tuberculose? Cette matière peut-elle seule la déterminer? Inoculabilité, d'une part; spécificité, de l'autre. Enfin, dans ces dernières années, on s'est demandé quel est, dans les produits tuberculeux, l'élément qui suffit à lui seul pour reproduire la maladie tout entière.

Nous diviserons donc notre travail en quatre chapitres :

Dans un premier chapitre, nous étudierons les divers procédés employés et les résultats obtenus.

Dans un second, nous donnerons d'une façon générale les résultats de l'expérimentation, et nous nous occuperons des objections opposées à la question de l'inoculabilité.

Un troisième sera consacré à la discussion de la spécificité de la tuberculose.

Enfin, nous résumerons, dans le dernier chapitre, les recherches récentes sur le virus tuberculeux.

CHAPITRE PREMIER

MÉTHODES D'EXPÉRIMENTATION

L'étude de la tuberculose expérimentale a été de nos jours abordée sous toutes ses faces. Tous les procédés opératoires ont été employés, on a essayé tous les produits des phthisiques, on a expérimenté sur un grand nombre d'espèces animales. Si l'on suit pas à pas le développement de cette question, il semble que chaque auteur ait pris à tâche d'apporter quelques modifications aux méthodes de ses devanciers. Les unes, sans doute, sont des inventions heureuses et constituent un progrès évident, mais par contre, il en est trop qui n'ont fait que susciter des objections et embrouiller un sujet déjà bien délicat.

C'est à l'examen de ces diverses méthodes et des résultats qu'elles ont fournis que nous devons consacrer cette première partie de notre étude; et pour cela nous les rangerons sous trois chefs principaux : inoculation, ingestion, inhalation.

1° *Inoculation.*

La première méthode employée fut celle de l'inoculation : c'est elle qui servit à M. Villemin pour la plupart de ses expériences.

Avant lui cependant quelques recherches avaient été faites dans ce sens. Kortum, en 1789, avait injecté à un enfant,

mais sans résultat, la sérosité d'ulcérations scrofuleuses; Hébréard, Guersant, Richerand, n'avaient pas réussi davantage dans leurs inoculations sur les animaux, et Lepelletier (de la Sarthe) avait tenté sans succès l'expérience sur lui-même. Cruveilhier et Lombard essayèrent aussi de produire des tubercules en injectant de petits corps étrangers dans les bronches, et n'obtinrent que des foyers de pneumonie catarrhale.

Mais c'est M. Villemin qui, le premier, introduisit l'inoculation dans le domaine scientifique; c'est à la valeur et au nombre de ses expériences que cette question doit la vogue qu'elle a acquise dans ces dernières années.

Ses premières recherches datent du mois de mai 1865 et depuis ce moment il n'a cessé d'insister sur les précautions à prendre pour la réussite de l'expérience et sur les conditions à remplir pour que l'on puisse exactement en suivre les progrès. « Si l'on fait, dit-il, à l'oreille d'un lapin, à l'aine ou à l'aisselle d'un chien, sur une étroite surface préalablement rasée, une plaie sous-cutanée si petite, si peu profonde qu'elle ne donne pas la moindre gouttelette de sang, et qu'on y insinue, de manière qu'elle ne puisse s'en échapper, une parcelle, grosse comme une tête d'épingle, de matière tuberculeuse, prise sur l'homme, sur la vache ou sur un lapin déjà rendu tuberculeux; si d'autre part, avec une seringue de Pravaz, on instille sous la peau d'un animal quelques gouttes de crachat de phthisique, rendues plus liquides par leur mélange avec un peu d'eau, voici ce qu'on observe : le lendemain de l'opération, la palpation la plus attentive ne perçoit plus aucune trace de la matière inoculée, les bords de la plaie sont agglutinés. Puis au bout de quatre à cinq jours au plus, il se produit une légère tuméfaction accompagnée parfois de rougeur et de chaleur, et l'on assiste au développement progressif d'un tubercule local, qui varie depuis la grosseur d'un grain de chènevis jusqu'à celle d'une aveline... Dans les premiers temps qui

suivent l'inoculation, les animaux ne présentent aucune altération appréciable dans leur santé... Quelques-uns reprennent un embonpoint relatif, d'autres vont en s'affaiblissant progressivement, tombent dans le marasme, souvent sont pris de diarrhée colliquative et succombent dans un état de maigreur extrême... Lorsqu'on autopsie les animaux, on remarque que les tubercules du lieu d'inoculation sont constitués par une masse caséeuse, autour de laquelle se voient très souvent de très petites granulations jaunâtres qui s'infiltrent assez loin dans le tissu conjonctif intermusculaire. Les ganglions lymphatiques en communication avec la plaie d'inoculation se tuméfient assez souvent, se parsèment de granulations, de nodules tuberculeux, et aboutissent même quelquefois à une transformation caséeuse complète... On constate généralement des tubercules dans le poumon... L'éruption tuberculeuse ne se borne pas aux poumons; elle se fait plus ou moins abondante dans les ganglions lymphatiques, l'intestin, le foie, la rate, les reins. Très souvent ces organes en sont farcis. Les membranes séreuses, notamment l'épiploon et le mésentère, sont quelquefois criblées de granulations innombrables. Selon l'époque à laquelle remonte l'inoculation, et la rapidité plus ou moins grande avec laquelle s'est faite l'éruption, on trouve des tubercules gris, transparents, jaunes et caséeux, ramollis, des cavernes, des ulcérations. Lorsque les animaux sont sacrifiés avant le quinzième jour, il est rare qu'on constate des tubercules dans les organes; il s'écoule donc, entre le moment de l'inoculation et celui de l'éruption tuberculeuse, un certain temps qui nous a paru varier entre dix et quinze jours environ (1). » Et ailleurs : « Ne sachant à quel degré de son évolution le tubercule est le plus propre à l'inoculation, nous avons toujours pris la matière à inoculer sur deux granulations, l'une grise et l'autre au début

(1) Villemin, *De la virulence et de la spécificité de la tuberculose* (Acad. de méd., août 1868).

de son ramollissement; nous les avons choisies, autant que possible, ailleurs que dans le poumon, afin d'être moins exposé à prendre les produits inflammatoires consécutifs plus communs dans cet organe que dans tous les autres.

» Les sujets auxquels nous avons emprunté cette matière n'étaient morts que depuis vingt-quatre à trente-six heures (1). »

Ailleurs encore : « Quand on veut assurer le succès d'une inoculation, on recherche la matière virulente la plus fraîche possible, et l'on évite de détruire ou d'amoindrir ses effets par la complication d'un traumatisme, d'un traumatisme septique surtout. C'est pourquoi, avec un instrument très propre, on ne lèse les tissus que dans la mesure strictement nécessaire. Voyez ce qui se passe dans l'inoculation vaccinale. La réussite n'est assurée qu'avec un virus récent, elle est même compromise avec lui, si un instrument malpropre occasionne une inflammation un peu intense de la plaie d'inoculation (2). »

Mais en répétant ses expériences sur un grand nombre d'espèces animales, M. Villemin démontra encore que cette tuberculose ainsi produite chez un animal pouvait se transmettre à des animaux de la même espèce ou d'espèces voisines. De plus, il montra que si les conditions d'invasion et de généralisation du mal peuvent varier selon les animaux en expérience, le fond reste le même : tubercules miliaires et dissémination de masses caséeuses. L'inoculation de produits tuberculeux à des cobayes a toujours donné lieu à des lésions tuberculeuses : sur le chien, la réussite est moins certaine, mais les faits positifs n'ont pas manqué; le chat, plus réfractaire encore, n'a pas échappé non plus; seul parmi les animaux sur lesquels il avait expérimenté, le mouton est resté complètement indemne, et ses inoculations ont toujours échoué sur les oiseaux inaptes à contracter la tuberculose.

(1) Villemin, *Bull. Acad. de méd.*, 5 décembre 1865.

(2) Villemin, *Sur l'inoculabilité de la tuberculose* (*Gaz. hebdom.*, 22 octobre 1875).

Si nous nous sommes permis toutes ces citations, c'est que toute l'histoire de la tuberculose expérimentale est là : unité de nature de la phthisie, variété de ses manifestations cliniques, différences de réceptivité morbide selon les espèces animales; c'est que toutes les conditions de succès y sont exposées, c'est que la plupart des expériences contradictoires ne sont dues qu'à l'oubli, à la négligence des précautions si minutieuses indiquées par M. Villemin.

Les premières expériences de contrôle que suscitèrent ces recherches furent faites dans les conditions exposées précédemment et les confirmèrent d'une façon éclatante.

En France, MM. Hérard et Cornil communiquaient à la Société de biologie des faits probants de lésions manifestement tuberculeuses obtenues chez des lapins à la suite d'inoculations de granulations tuberculeuses grises, demi-transparentes ou opaques, jaunâtres, recueillies sur le péritoine et les plèvres d'un phthisique. Lebert donnait à l'Académie de médecine les résultats positifs d'inoculations analogues avec l'examen anatomique des granulations après la mort de l'animal. Ley réussissait également en suivant les mêmes procédés. M. Colin nommé rapporteur de la commission chargée d'examiner le mémoire de M. Villemin, tout en faisant des réserves sur la signification des faits annoncés, en reconnut la parfaite exactitude; il relata un certain nombre d'expériences personnelles qui plaidaient dans le même sens et montra que le produit qui donne les meilleurs résultats est la granulation miliaire de la tuberculose bovine qui peut être obtenue le plus facilement et à l'état de plus grande pureté.

Mais bientôt on changea et le mode d'inoculation, et les substances à inoculer, et les animaux sur lesquels on expérimentait; et dès lors, outre une mortalité beaucoup plus considérable, on observa des manifestations différentes de celles

qu'avait annoncées M. Villemin et l'on obtint dans un certain nombre de cas des résultats négatifs.

Roustan perd presque tous ses animaux dans les quatre ou cinq premiers jours d'infection putride. Burdon Sanderson, Wilson Fox et plus tard M. Parrot font pénétrer à l'aide d'un trocart la matière d'inoculation sous la peau de l'animal. Waldenbourg injecte les produits tuberculeux dans la cavité péritonéale et perd dix lapins sur seize, à la fin de la première semaine. Klebs et Valentin, Cohnheim et Franckel, Bernhardt Bollinger introduisent la matière tuberculeuse dans le péritoine et la plèvre, et voient, à côté de résultats positifs, se produire des péritonites, des pyopneumothorax, de la septicémie, de l'infection purulente. Héring dépose des produits tuberculeux à la surface d'une plaie. Carpani établit un rapport entre l'étendue de la plaie d'inoculation et l'étendue ou le degré des lésions obtenues. Verga et Biffi font avec des résultats différents des injections sous-cutanées, intra-veineuses ou intra-péritonéales. MM. Feltz et Metzquer, bien que opérant, d'après leurs indications, dans les conditions voulues, perdent cinq lapins sur neuf de septicémie ou d'érysipèle, ce qui prouve bien qu'il y avait quelque chose de défectueux dans leur mode opératoire. Marcet se sert d'un fil trempé dans les produits tuberculeux. Papillon, Nicol et Laveran enduisent de matières tuberculeuses des mèches ou des sétons qu'ils laissent en place ou qu'ils retirent aussitôt après, etc., etc.

Nous devons mentionner ici le procédé opératoire imaginé par Cohnheim, adopté par un certain nombre d'auteurs, Salomonsen, Baumgarten, Damsch, Schuchardt, et qui permet de suivre *de visu* les premiers stades du processus. Il consiste à introduire chez l'animal en expérience (lapin, cobaye, etc.), dans la chambre intérieure de l'œil, à l'aide d'une fine aiguille, un petit fragment de matière tuberculeuse absolument fraîche. Il se produit d'abord du fait de cette lésion une légère inflam-

mation de la cornée et de l'iris, inflammation qui guérit facilement par l'atropine et disparaît en très peu de temps. Au bout de quelques jours, la cornée redevient claire, l'iris reprend sa couleur rouge, il ne reste aucun flocon dans l'humeur aqueuse. Quant au fragment de tubercule introduit, il persiste inaltéré ou bien diminue graduellement de volume et peut même disparaître complètement. Les choses restent dans cet état pendant un certain temps, puis au bout de vingt ou trente jours, parfois même après quatorze jours (chez le lapin), on voit brusquement apparaître sur l'iris un nombre plus ou moins considérable de petits nodules très fins, de couleur grise et transparents. Les jours suivants, le nombre des nodules augmente et leur diamètre peut atteindre 1 millimètre. Dans quelques cas, l'éruption peut rester stationnaire pendant des semaines; dans d'autres, il se produit une kératite grave avec ramollissement de la cornée et parophthalmie.

Ce sont en somme l'incubation et les phénomènes locaux qui précèdent la poussée tuberculeuse; et nous n'avons pas besoin d'insister pour montrer les analogies de ces phénomènes avec ceux que M. Villemin avait déjà constatés et décrits à la suite des inoculations sous-cutanées.

Il faut reconnaître du reste que la méthode de M. Villemin n'est elle-même pas à l'abri de toute objection. Il y a là, en somme, quelque précaution que l'on prenne, introduction d'un corps étranger dans des tissus sains; et nécessairement deux évolutions pathologiques devront se produire : d'une part, le tubercule qui germe et se propage par la voie lymphatique ou sanguine, et, d'autre part, un processus inflammatoire local déterminé par le corps étranger. Ce dernier processus peut même aller si loin, que nous trouvons dans un certain nombre d'observations, celles de Dubuisson, entre autres, des abcès plus ou moins étendus, des phlegmons diffus qui, à eux seuls,

et sans autre condition adjuvante, peuvent amener la mort de l'animal en expérience.

C'est précisément pour éviter ces phénomènes locaux d'inflammation étrangère au tubercule lui-même, que M. Chauveau recommandait, il y a longtemps déjà, de faire l'injection « avec de l'eau, tenant en suspension les plus fines granulations tuberculeuses sans même y admettre les leucocytes. Ce résultat s'obtient, dit-il, en faisant une pâte avec la matière extraite du poumon ou des ganglions, en la délayant dans une grande quantité d'eau et en laissant déposer pendant trente-six ou quarante-huit heures, après avoir filtré avec un linge très fin. Le liquide qui surnage ne contient que des granulations excessivement ténues (1) ». C'est en opérant de cette façon, les processus inflammatoires locaux étant nuls, que les injections pratiquées ont toujours amené des résultats positifs.

C'est également pour éviter ces mêmes inconvénients que certains auteurs, Schuller entre autres, recommandent d'employer, pour les inoculations, le pansement antiseptique de Lister.

En même temps que l'on avait changé le mode opératoire, on voulut prouver que la tuberculose peut être transmise expérimentalement à un très grand nombre d'espèces animales.

M. Villemin avait pu conclure de ses recherches dans ce sens qu'un certain nombre d'espèces sont réfractaires au tubercule et qu'en général les carnivores sont moins facilement inoculables que les rongeurs. Gerlach expérimenta sur le lapin, le cheval, le bœuf, le mouton, la chèvre, le porc, le singe. Bollinger, Klebs, montrèrent que le chien peut également devenir tuberculeux par suite d'inoculation. MM. Chauveau et Toussaint déterminèrent la tuberculose sur le chat, chez lequel Bollinger avait montré, quelques années auparavant, la possi-

(1) Chauveau, *in* Damaschino, *De l'étiologie de la tuberculose*, Th. d'agrég. Paris, 1872.

bilité d'une tuberculose spontanée. Mais si Vogel n'obtint aucun résultat en opérant sur une corneille, un chat et un poulain, si Verga et Biffi échouèrent dans leurs expériences sur la poule, si M. Metzquer tenta sans succès l'inoculation sur des lézards, c'était évidemment à une différence dans la réceptivité pour la tuberculose et non au fait même de l'inoculabilité qu'ils devaient s'en prendre.

Ainsi que M. Villemin l'avait déjà annoncé, ce sont les lapins, les cobayes, les singes qui sont les plus aptes à prendre la maladie; et à ceux qui reprochent à ces expériences de ne porter que sur des espèces qui peuvent présenter des tuberculoses spontanées, on peut répondre comme l'a fait excellemment M. Chauveau : « Si l'on veut faire naître expérimentalement un phénomène pour étudier son mode de production, il faut réaliser des conditions de milieu identiques avec celles qui s'observent dans la production naturelle ou spontanée de ce phénomène. » Pour étudier l'inoculation de la morve, c'est à des solipèdes qu'il faut s'adresser et non à des carnivores ou à des ruminants; et nous savons que toutes les maladies inoculables se restreignent à un nombre limité d'espèces animales ou du moins se montrent de préférence sur certaines d'entre elles. Du reste l'inoculation a réussi sur le plus grand nombre des mammifères, et nous aurons plus loin à voir ce qu'il faut penser de cette prétendue fréquence de la tuberculose chez le lapin et le singe.

Au lieu de se servir de tubercule frais, et pris autant que possible dès la mort du sujet qui le fournit, on lui fit subir des préparations diverses.

Waldenbourg l'inocula après l'avoir fait macérer dans l'alcool, l'acide chromique, le permanganate de potasse. D'autres le traitèrent par l'acide azotique pur ou étendu d'eau ; Bernhardt le soumettait à l'action des désinfectants; Bollinger le faisait bouillir; quelques-uns n'inoculèrent que le jus provenant par

expression de masses tuberculeuses, ou encore le triturèrent, le délayèrent dans de l'eau.

Sans doute, même alors on obtint un certain nombre de résultats positifs; mais si ces diverses manipulations étaient de nature à prouver la grande résistance de la granulation aux agents chimiques, elles introduisaient aussi de nouveaux facteurs dans un problème déjà bien complexe; et l'on peut se demander même, pour un certain nombre des résultats positifs obtenus en opérant de cette façon, si des granulations tuberculeuses, ainsi modifiées de mille manières, ont bien donné du vrai tubercule ou si l'on n'a pas obtenu plutôt ces pseudo-tubercules qui peuvent se produire à la suite d'introduction de corps irritants non spécifiques et dont nous aurons à nous occuper plus loin.

Toutefois, à côté de ces expériences qui peuvent parfois prêter au doute, il est un fait qui ressort avec la plus grande évidence des travaux unanimes de centaines d'expérimentateurs, c'est l'inoculabilité de la granulation tuberculeuse.

Mais les autres produits provenant d'un sujet tuberculeux ont-ils aussi les mêmes propriétés? Et d'abord, la matière caséeuse est-elle inoculable comme le tubercule lui-même?

Nous n'avons pas à discuter ici la doctrine de l'unité de la phthisie que les recherches de MM. Grancher, Thaon, Malassez, Charcot, etc., ont si victorieusement opposée aux assertions contraires de l'école allemande. Mais on sait que la matière caséeuse par elle-même n'a aucun caractère spécifique; que la caséification est un processus nécrobiotique que l'on observe dans une foule de lésions étrangères à la tuberculose et qu'il est impossible de distinguer histologiquement la matière caséeuse tuberculeuse de celle qui se rencontre, par exemple, dans une inflammation vulgaire. Bien plus, si les lésions de la tuberculose ne sont pas elles-mêmes purement inflammatoires, comme nombre d'auteurs tendent à l'admettre aujourd'hui, du moins l'inflam-

mation est-elle la compagne habituelle sinon constante du tubercule.

A priori, on pouvait donc s'attendre à voir se produire des divergences et des résultats moins nets que ceux obtenus par l'inoculation de la granulation tuberculeuse type.

En 1866, MM. Hérard et Cornil essayèrent, comparativement à leurs premières recherches, l'inoculation sur deux lapins avec de la matière provenant de pneumonie caséeuse et n'obtinrent aucun résultat. Charvet, Verga et Biffi ne réussirent pas davantage et plus tard Bollinger échoua également ou du moins n'eut que des résultats douteux avec des masses caséeuses de poumons tuberculeux de vaches. Mais, dès les premières expériences, Waldenbourg, Klebs, Roustan, Wilson Fox, déterminèrent la tuberculose dans la grande majorité des cas; plus tard, Arloing, Patersen, Bernhardt, réussirent un grand nombre d'inoculations; et dans les recherches de M. Chauveau aucun des animaux n'échappait à l'infection. Est-il besoin de citer tous les auteurs qui depuis ont repris ces expériences, Cohnheim, Toussaint, Dieulafoy et Krishaber, etc., etc., qui, tous, à côté de quelques échecs, ont le plus souvent obtenu des résultats positifs?

D'où nous pouvons conclure que si les inoculations avec la matière caséeuse peuvent quelquefois rester stériles, dans la grande majorité des cas elles sont suivies de succès. La matière caséeuse, comme la granulation grise, peut transmettre la tuberculose, et ainsi s'affirme une fois de plus l'unité de la maladie qui leur a donné naissance.

A mesure que l'on s'adresse à des produits plus complexes, les résultats deviennent aussi plus variables. L'expectoration des phthisiques atteints de tubercules en voie de ramollissement contient sans doute les produits de destruction de nodules pulmonaires, mais aussi que de produits étrangers à la tuberculose s'y trouvent mêlés! Pour discuter en connaissance de

cause les résultats de l'inoculation des crachats, il faudrait savoir à quelle période de la maladie étaient les sujets qui les ont fournis, quelles altérations ces produits d'expectoration ont pu subir pendant le temps qu'ils ont séjourné dans les bronches, quelle quantité de produits tuberculeux ils ont pu contenir, quel rôle la salive qui s'y trouvait mêlée a joué dans les accidents observés. Or, sur toutes ces questions, les auteurs, et cela se comprend, sont absolument muets. Et cependant cette question de l'inoculabilité de la tuberculose par les crachats est, au point de vue pratique, une des plus importantes à résoudre, car c'est par ces produits que doit évidemment se faire la contamination dans la majorité des cas, si tant est que la phthisie soit contagieuse.

M. Villemin déjà avait essayé quelques expériences dans ce sens; et si ses premières recherches furent infructueuses, il s'en prit surtout au mode opératoire dont il s'était servi. « Lorsqu'on veut, dit-il, saisir une parcelle de ce produit pour l'insinuer dans une piqûre, on obtient une sorte de goutte, toujours entourée d'un mucus adhérent qui rend impossible l'introduction de la substance sous la peau de l'animal sur lequel on expérimente... Pour obvier à cet inconvénient et maintenir pendant un temps suffisant les crachats en contact avec une surface absorbante, nous avons pris une certaine quantité de ceux-ci et, après les avoir battus avec un peu d'eau, de manière à en faire un liquide bien lié, nous avons introduit le mélange dans une seringue à dard, au moyen de laquelle nous avons pratiqué une injection hypodermique en déposant dans le tissu sous-cutané un centimètre cube de liquide environ (1). » En procédant dans ces nouvelles conditions sur deux lapins, il obtint, après les manifestations locales habituelles, une tuberculose généralisée dans un cas, une tuberculose abdominale dans

(1) Villemin, *Études sur la tuberculose*. Paris, 1868.

l'autre. Plus tard, il inocula à trois lapins des crachats desséchés et obtint des résultats identiques.

Mais c'est W. Marcet qui fit les expériences les plus nombreuses et les plus concluantes sur ce sujet. Il inocula, au moyen d'un fil trempé dans des crachats de phthisiques au deuxième et au troisième degré, onze cobayes qui tous, à l'exception d'un seul, chez lequel le résultat fut quelque peu douteux, présentèrent après la mort, qui survint du quarantième au cinquante-quatrième jour, des tubercules dans tous les organes. Au contraire, sur un certain nombre d'autres cochons d'Inde, auxquels il inocula par le même procédé des crachats de bronchite non tuberculeuse, il n'obtenait aucun résultat. Il en conclut que les crachats sont inoculables aussi bien que les productions tuberculeuses solides, il pensa même que l'inoculation pourrait éclairer le diagnostic dans les cas de bronchite suspecte. Patersen réussit à produire deux fois dans le poumon des granulations qu'il avait tout lieu de croire tuberculeuses. Papillon, Nicol et Laveran obtinrent des résultats tout aussi positifs ; et enfin les expériences de Schuller et d'un certain nombre d'autres observateurs dont nous aurons à nous occuper plus loin établirent également la possibilité de ce mode d'inoculation.

Mais là encore, à côté des faits positifs, il faut signaler des insuccès, bien que moins nombreux et presque isolés. C'est ainsi que M. Bouley, en 1869, ne trouva aucun tubercule chez un cobaye auquel il avait, à plusieurs reprises, inoculé neuf grammes de crachats. Waldenbourg réussit souvent, mais eut aussi de nombreux insuccès, et Bollinger n'obtint aucun résultat à la suite d'injections intrapleurales chez des chats et des chiens.

Si donc l'inoculation de crachats de phthisiques peut déterminer la tuberculose, il faut reconnaître qu'elle est éventuelle et peut manquer souvent. Nous verrons que les expériences d'inhalation sont bien plus concluantes au point de vue de la nocuité de ces produits

On peut en dire autant du sang. Si par analogie avec ce que l'on observe pour la clavelée, la morve, le sang de rate, la syphilis, etc., il y avait lieu d'essayer les inoculations avec le sang des phthisiques. il faut reconnaître que les difficultés d'expérimentation sont très grandes, et que, si l'on ne se place pas dans de bonnes conditions, si l'on ne prend pas du sang très frais, sur un sujet vivant ou du moins peu de temps après la mort, on court facilement le risque, au lieu des phénomènes que l'on cherche, de ne voir survenir que des symptômes de septicémie.

M. Villemin déjà avait entrepris ces expériences. Un lapin, auquel il avait inoculé à deux reprises 2 centimètres cubes de sang des vaisseaux fémoraux d'un autre lapin tuberculeux, présenta deux mois après quelques tubercules dans les poumons, dans un rein et dans l'appendice iléo-cæcal. Un second, inoculé avec du sang extrait du foie d'un homme mort phthisique, succomba après six semaines, avec une tuberculisation des plus généralisées. Enfin sur quatre autres, qui avaient reçu du sang de phthisique retiré avec une ventouse, un seul présenta après trois mois une masse caséeuse au niveau du point d'inoculation et quelques tubercules dans les poumons.

Roustan opérant sur des cabiais n'obtint aucun résultat. Sur un cobaye, inoculé avec du sang provenant du cadavre d'un phthisique, Marcet observa, quatre-vingt-trois jours après, une tuberculose des poumons, du foie, de la rate et des ganglions mésentériques ; mais chez un autre, auquel il avait injecté du sang pris sur le précédent, onze jours après l'inoculation, il ne trouva, soixante-douze jours après, aucune trace de tubercule. Il est vrai de dire que dans ce cas on peut admettre que le sang a été pris sur le premier animal avant le temps nécessaire pour l'infection. M. Liouville, inoculant dix gouttes de sang de tuberculeux à un cobaye, trouve à l'autopsie, faite un mois après, une tuberculose généralisée.

Ces résultats, il faut bien le reconnaître, seraient fort peu concluants, si plus récemment M. Toussaint, à la suite de plusieurs expériences avec du sang frais de porc tuberculeux et de vache atteinte de pommelière, n'avait obtenu des succès constants, et si les recherches de M. Raymond ne lui avaient également donné toujours des résultats positifs, mais à condition d'opérer sur du sang frais et provenant d'un animal arrivé à une période assez avancée de la maladie.

Pour terminer ce qui a trait à l'inoculation, nous ne ferons que citer les expériences de M. Toussaint qui a déterminé une tuberculisation rapide en injectant de la salive, du mucus nasal, de l'urine, de la sérosité vaccinale même, provenant d'animaux tuberculeux ; et celles de Damsch qui, par le procédé de Cohnheim, inocula à des lapins les produits sédimenteux de l'urine de sept sujets atteints d'affections tuberculeuses des organes génito-urinaires et obtint une tuberculisation généralisée. La nécessité de se servir de produits frais et d'employer les précautions antiseptiques les plus minutieuses n'a pas besoin d'être démontrée.

2° *Ingestion.*

Ainsi que nous venons de le voir, aux premières expériences de M. Villemin, on avait opposé de nombreux résultats contradictoires. Se plaçant dans des conditions d'expérimentation toutes différentes, négligeant les précautions opératoires sur lesquelles M. Villemin avait cependant tant insisté, certains observateurs étaient arrivés à nier l'inoculabilité et à prétendre que c'était au traumatisme pratiqué pour l'opération et non à une propriété spécifique des produits tuberculeux qu'il fallait attribuer les résultats obtenus. Nous aurons plus loin à étudier cette objection en détail.

On dut chercher alors à provoquer la tuberculose en évitant

autant que possible le traumatisme, et M. Chauveau fut le premier à entrer dans cette voie nouvelle. En cherchant à transmettre la tuberculose par l'ingestion de produits tuberculeux, il tournait l'objection précédente et réalisait à la fois un des modes possibles de la propagation de la phthisie.

Déjà avant lui, quelques faits épars dans la science semblaient faire admettre cette transmissibilité de la maladie par l'ingestion de matière tuberculeuse. On connaît l'observation de Malin publiée en 1839. Une femme âgée de cinquante-huit ans, souffrant depuis plusieurs années de phthisie pulmonaire, avait un chien de chambre, qui, durant une année, avala avec avidité les crachats purulents de sa maîtresse. Déjà au bout de six mois le chien rendait du pus en toussant, il devint maigre et creva. La malade se procura un autre chien âgé d'une année, d'un pied de haut. Celui-ci, quoiqu'on lui donnât du lait et de la viande, témoigna le même goût que son prédécesseur. Six mois après, il devint aussi malade et creva au bout de vingt semaines. En ouvrant la poitrine, on trouva les deux poumons presque entièrement détruits par la suppuration.

Mais le fait avait passé inaperçu, ainsi que ceux rapportés par Albers, en 1834, et par Klenke, en 1843.

C'est en 1868 que M. Chauveau fit ses premières expériences (1). Il fit avaler à trois génisses jeunes, choisies dans les pâturages de la Savoie, pour être plus indemnes de tuberculose, 30 grammes de matière tuberculeuse, broyée avec des produits caséeux, provenant d'animaux morts de phthisie. Quinze jours après, il existait déjà chez l'une d'elles de la dyspnée, et au bout d'un mois se manifestaient tous les signes de la phthisie confirmée. A l'autopsie, il trouva d'énormes masses caséeuses, des engorgements ganglionnaires généralisés et une tuberculose pulmonaire.

(1) Chauveau, *Journal de médecine vétérinaire*, mars 1869.

Et peu après, il présentait à la Société de médecine de Lyon (1) les résultats de onze nouvelles expériences qui toutes lui avaient donné les mêmes résultats. Ces recherches avaient porté sur des animaux de l'espèce bovine, parfaitement bien portants et pris à un âge où la tuberculose est très rare. Le plus âgé avait quatorze mois, quelques-uns étaient des veaux de lait. Les uns prirent de la matière tuberculeuse de vaches phthisiques, les autres des tubercules humains, extraits de poumons atteints de granulie ou de pneumonie caséeuse. Quelques animaux ingérèrent jusqu'à quatre fois en quinze jours de 50 à 100 grammes chaque fois de matière. La durée de la plus longue expérience a été de trois mois et demi, quelques animaux ont été tués après un mois.

Or chez tous il trouva une tuberculisation manifeste, se produisant à l'autopsie par des lésions légères chez les uns, bien plus sérieuses chez les autres. Les plus graves siégeaient dans les organes lymphatiques, ganglions et follicules intestinaux. C'était une inflammation caséeuse, diffuse, nodulée, avec hypertrophie énorme parfois des organes. Puis venaient des éruptions miliaires sur la muqueuse respiratoire depuis le larynx jusqu'aux bronches terminales, plus prononcées dans celles-ci. Les lésions pulmonaires moins fréquentes, étaient soit des granulations péribronchiques, périvasculaires ou alvéolaires, soit des noyaux homogènes de pneumonie caséeuse; deux fois il y avait de la pleurésie tuberculeuse avec tubercules du foie et de la rate; enfin trois fois, une éruption péritonéale.

Sur des animaux témoins, vivant dans la même écurie, on ne trouva que quelques nodules crétacés dans l'intestin grêle, chez l'un d'entre eux.

Presque tous les sujets ont montré comme symptômes domi-

(1) Chauveau, *Lyon médical*, 1870, n° 5.

nants une diarrhée plus ou moins intense, plus ou moins rapide; trois fois ces phénomènes restèrent isolés, et ce symptôme passager une fois disparu, ils continuèrent à se bien porter. Les autres ont dépéri, mais chez cinq d'entre eux, il se fit plus tard une légère amélioration et ils se trouvaient, au moment où ils furent abattus, dans cet état moyen d'embonpoint que les vaches phthisiques conservent pendant des mois et des années. Mais les trois autres allèrent en s'aggravant, et l'un d'eux était mourant quand il fut abattu. Tous trois présentaient des lésions ganglionnaires et intestinales très développées.

Un fait important, c'est que chez ces trois animaux, M. Chauveau put assister en quelque sorte à l'évolution tuberculeuse dans les ganglions accessibles, sous-maxillaires et précervicaux.

Il revint sur cette même question au Congrès scientifique de Lille, en 1874 (1). Il y présenta plusieurs veaux devenus tuberculeux par ingestion de produits tuberculeux et prouva par ces expériences qu'une petite quantité de substance suffit pour produire ces résultats. Dans un cas, en effet, il fit ingérer à un veau sain 3 grammes de matière tuberculeuse de porc et, au bout de dix semaines, il trouva à l'autopsie deux ganglions mésentériques tuberculeux. Dans un autre, un jeune veau avait sucé les doigts de l'expérimentateur enduits de produits tuberculeux desséchés, les trayons de la mère avaient également été recouverts d'une pâte faite avec des tissus de phthisiques, et six semaines après, il existait, au sommet des poumons, des nodules tuberculeux, des points gélatiniformes distribués dans le reste de l'organe et une éruption de granulations grises transparentes sur le pharynx et le larynx.

Ainsi s'expliquaient les résultats douteux d'une expérience que M. Chauveau avait faite l'année précédente, au Congrès

(1) Chauveau, *Revue scientifique*, 1874.

de Lyon (1). Deux veaux qui, à quatre reprises et dans l'espace de dix à quinze jours, avaient ingéré de 10 à 15 grammes de matière tuberculeuse, avaient présenté à l'autopsie, faite devant une commission de la section médicale du Congrès, des granulations des ganglions sous-maxillaires, mésentériques et bronchiques, des foyers caséeux dans les poumons, des ulcérations des plaques de Peyer. Mais chez deux autres veaux témoins, on trouva également des lésions tuberculeuses, moins avancées sans doute, mais bien manifestes. Ce semblait là une expérience contradictoire; mais, renseignements pris, il put annoncer l'année suivante à Lille, en même temps qu'il produisait les résultats que nous citions plus haut, que les veaux témoins avaient été abreuvés dans les mêmes vases que les deux en expérience et ingéraient ainsi des matières tuberculeuses, qui, bien qu'en petite quantité, avaient suffi pour leur donner la maladie.

Disons en passant que ce fait comporte un enseignement pratique. Quelque soit le mode d'inoculation employé, il faut absolument séparer les animaux témoins de ceux qui ont été inoculés, et même si l'on veut être à l'abri de toute erreur, séparer par catégories les animaux inoculés de différentes manières. Il faudrait, pour juger en toute connaissance de cause les résultats obtenus par les divers expérimentateurs, savoir si cette séparation par catégories a été réellement effectuée; il faudrait connaître les conditions hygiéniques dans lesquelles se trouvaient les animaux inoculés, les soins qu'ils ont reçus, la nourriture qu'on leur donnait, le milieu dans lequel ont été faites les recherches.

Ces expériences si décisives de M. Chauveau furent confirmées par celles de M. Parrot, qui rendit des cobayes tuberculeux en leur faisant ingérer des crachats de phthisiques; par

(1) Chauveau, *Revue scientifique*, 1873.

celles de M. Viseur, d'Arras, qui put présenter à l'Académie de médecine (1) plusieurs chats nourris avec des poumons tuberculeux de vaches tuées à l'abattoir de la ville. Or sur cinq animaux, un seul, un vieux chat, n'offrit aucune trace de lésions tuberculeuses. Les autres, tous jeunes, présentaient dans l'intestin grêle, les ganglions mésentériques, la rate, le poumon, les ganglions bronchiques, des granulations tuberculeuses plus ou moins avancées.

L'année suivante, M. Viseur nourrit, une fois par semaine, deux autres chats avec des débris de poumons de vaches tuberleuses, et, cinquante jours après le début de l'expérience, il trouva les lésions remarquables que nous devons citer ici (2). Sur l'intestin grêle toutes les plaques, et surtout les plaques terminales de l'iléon, sont gonflées, ulcérées, parsemées de points caséeux. Sur le péritoine et le mésentère, des tissus de granulations suivent les vaisseaux; tous les follicules clos du gros intestin sont pris; le pancréas d'Aselli est tuméfié, infiltré de petites masses jaunes, isolées ou confluentes. L'estomac présente, chez l'un des animaux, un nodule tuberculeux, mais, chez les deux, le foie et la rate sont sains. Dans les poumons, tuberculose miliaire manifeste, lésion bien distincte et histologiquement différenciée de celle qui peut être due aux parasites fréquents dans le poumon du chat. La plèvre, les ganglions bronchiques, les bronches et la trachée sont sains; mais la muqueuse laryngée offre de belles granulations transparentes, et les ganglions sous-maxillaire gauche et rétropharyngien droit sont manifestement tuberculeux.

Plus tard, il nourrit trois chiens, six chats et un porc, à plusieurs reprises, avec du poumon et des ganglions de vache tuberculeuse. Le porc périt peu après le début de l'expérience, deux chats disparurent; mais les autres animaux, soit

(1) Viseur, *Bull. Acad. méd.*, 15 septembre 1874.
(2) Viseur, *ibid.*

quatre chats et trois chiens, présentèrent, après quelques semaines, des manifestations morbides et furent autopsiés après soixante et un jours. Les chats avaient tous une tuberculose du poumon, des ganglions cervicaux et médiastinaux, de l'appareil digestif, du péritoine et des ganglions mésentériques, et deux fois une tuberculose du foie et de la rate; tandis que parmi les trois chiens, un seul avait des altérations tuberculeuses de l'iléon, du côlon, des ganglions mésentériques et du poumon.

A l'étranger, les mêmes recherches se poursuivaient avec ardeur. Aufrecht, nourrissant des lapins avec du poumon farci de matière caséeuse, vit se développer chez eux de la péritonite tuberculeuse; Klebs, se servant de pommelière de la vache et de tubercule humain, put déterminer une tuberlose plus ou moins étendue sur le lapin et le cochon d'Inde; Leisering, en expérimentant sur des moutons; Zürn, sur des porcs; Bollinger, sur la chèvre, le mouton et le porc, rendaient tous leurs animaux tuberculeux. Gunther et Harmes, en faisant ingérer des masses tuberculeuses à des lapins, et, plus tard, en nourrissant des chèvres avec le suc exprimé de nodules tuberculeux de vache, de lapin, de singe, trouvaient, outre des lésions intestinales, une caséification des ganglions bronchiques et de nombreuses granulations miliaires dans les poumons.

Plus récemment encore, Orth, sur quinze lapins auxquels il fit ingérer de la pommelière, obtint neuf fois des lésions tuberculeuses avancées. C'étaient des foyers caséeux entourés de granulations miliaires dans les ganglions cervicaux; dans l'intestin, des ulcérations des follicules clos et des plaques de Peyer, des altérations des ganglions mésentériques; dans le poumon, des nodules plus ou moins agglomérés et nombreux, gris ou déjà jaunâtres à leur centre, et des lésions semblables dans les plèvres; sept fois des granulations miliaires

du foie; cinq fois la rate et la choroïde, et deux fois le cerveau, présentaient des productions semblables. Tous ces nodules étaient dépourvus de vaisseaux et constitués, dans la plus grande partie de leur masse, par de grosses cellules épithélioïdes entourant une ou deux cellules géantes et renfermées dans un réticulum très fin. Certains avaient subi une modification régressive, absolument analogue à la caséification, et, en se réunissant, formaient des masses plus volumineuses dont le centre était caséeux, ramolli ou en voie de crétification. En somme, ils avaient tous les caractères du tubercule. Orth remarqua aussi qu'il faut, après l'ingestion, une période de deux mois au moins pour observer une tuberculisation avancée (1).

Enfin, il y a trois ans, M. Toussaint communiquait à l'Académie des sciences les résultats obtenus sur cinq porcs. L'un, nourri avec un poumon de vache tuberculeuse, présentait, après soixante-dix-sept jours, une tuberculisation très avancée, des hypertrophies ganglionnaires, des ulcérations du voile du palais, des granulations tuberculeuses dans tous les viscères splanchniques; un autre, mort après cent un jours dans un état de maigreur extrême, avait une ulcération du voile du palais, les mamelles farcies de granulations, et tous les parenchymes criblés de tubercules infiltrés de sels calcaires. Un troisième qui, sans avoir ingéré de produits tuberculeux, vivait dans la même loge que les précédents, offrait, après cent jours de cohabitation, une tuberculisation commençante du poumon, des ganglions sous-maxillaires et bronchiques. Chez un quatrième, nourri avec une partie du poumon et des ganglions du premier, on ne trouva, après vingt-trois jours, rien d'apparent à la surface des organes; mais les ganglions sous-maxillaires étaient hypertrophiés et montraient au micro-

(1) Orth, *Virchow's Archiv.*, t. LXXVI, 1879.

scope des granulations tuberculeuses au premier stade de leur développement. Enfin le dernier, qui avait ingéré les débris tuberculeux du second, avait déjà, après quarante jours, les ganglions sous-maxillaires volumineux, et, soixante-quatre jours après, il était à toute extrémité et présentait, à l'autopsie, une tuberculisation généralisée de tous les viscères (1).

Mais pendant que se produisaient toutes ces expériences, qui semblaient mettre hors de doute la possibilité d'une transmission de la tuberculose par les voies digestives, des résultats contradictoires étaient opposés à ces faits positifs.

Déjà M. Dubuisson, en 1869, avait échoué dans ses tentatives; MM. Mètzquer, Reynal, Saur, n'avaient également rien obtenu; mais c'est surtout M. Colin qui se fit l'adversaire déclaré de la transmissibilité par l'alimentation. La méthode qu'il employait était celle-ci : il prenait du tubercule de divers animaux sous toutes ses formes, à ses divers âges, et le faisait ingérer sans préparation, en masse et non en bouillie, de façon à éviter la pénétration de quelque particule dans les voies aériennes. Les animaux en prenaient des quantités considérables et pendant des semaines entières; après six semaines, deux, trois, quatre mois et plus encore, il les sacrifiait et examinait avec soin tous les organes qui peuvent devenir le siège de l'évolution tuberculeuse. Or, sur trente animaux, dont deux jeunes taureaux, qui prirent des portions de poumons farcies de matière tuberculeuse, deux béliers adultes qui absorbaient des tubercules pulmonaires d'animaux de leur espèce ou de vaches phthisiques, quatre porcs qui avaient mangé avec avidité, et à des intervalles plus ou moins longs, des quantités énormes de poumons et de ganglions tuberculeux de ruminants et même des lapins entiers rendus phthisiques par inoculation, plusieurs chiens, une série de lapins, des cobayes, des rats, un canard, deux pigeons,

(1) Toussaint, *Comptes rendus Acad. sciences*, 29 mars 1880.

qui avaient absorbé également des granulations transparentes, des tubercules jaunes ou ramollis, des matières caséeuses, du déliquium de cavernes, aucun ne présenta de lésion tuberculeuse. Non seulement le poumon, la plèvre et tous les parenchymes, mais encore la muqueuse intestinale et les ganglions mésentériques étaient parfaitement sains (1).

Et M. Colin, qui admettait la transmission du tubercule par inoculation, conclut de ces expériences que la tuberculose n'est pas inoculable par les voies digestives; que les résultats positifs obtenus par d'autres observateurs n'étaient que des pneumonies caséeuses résultant de la chute dans les voies aériennes de parties tuberculeuses chez les animaux auxquels on les avait fait ingérer par force; et que cette innocuité de la matière tuberculeuse dans les voies digestives tenait, soit à ses propriétés endosmotiques peu prononcées, soit à son altération par les sucs nutritifs.

A ces assertions, M. Chauveau répondait que l'innocuité du tubercule pour d'autres espèces animales ne prouvait rien contre ses expériences sur les veaux et, reprenant une comparaison de M. Villemin : de ce que l'ingestion de produits morveux ne développe pas la morve chez le chien, il ne s'ensuit pas, et les faits de M. Renault en font foi, que la morve ne soit pas inoculable par les voies digestives chez les solipèdes. Du reste, les expériences qu'il citait et dans lesquelles on avait pu suivre l'évolution de la tuberculose sur les ganglions accessibles prouvaient bien qu'il ne s'agissait pas là d'une tuberculose persistante; en même temps que celles dans lesquelles les poumons étaient intacts démontraient qu'il ne pouvait être question de pénétration des produits tuberculeux dans les voies aériennes (2).

(1) Colin, *Bull. Acad. méd.*, 27 mai 1873.
(2) Chauveau, *Bull. Acad. méd.*, 3 juin 1873.

D'autres objections surgiront. Pour M. Metzquer (1) les matières tuberculeuses ingérées déterminaient, après un certain temps, des phénomènes d'irritation, de phlogose du canal intestinal, d'où la diarrhée et l'amaigrissement. Cette hyperhémie pourrait amener la formation de thromboses et d'embolies, et celles-ci iraient produire au loin, dans le poumon, des infarctus et des lésions inflammatoires qui pourraient faire croire à des lésions tuberculeuses.

Nous aurons à nous occuper plus au long de l'hypothèse de M. Metzquer qui explique toutes les lésions expérimentales obtenues par des infarctus; qu'il nous suffise, pour le moment, de dire que cette explication est bien peu satisfaisante. Nous croyons, avec notre excellent maître, M. Spillmann, « qu'il est impossible d'admettre que des embolies ayant l'intestin pour origine, se produisent dans les poumons, les ramifications capillaires hépatiques de la veine porte arrêtant tout au passage. Dans les lésions intestinales profondes, comme celles de la dysenterie, on n'observe jamais d'embolies pulmonaires, mais bien au contraire des abcès du foie (2). »

Du reste, pour l'ingestion, plus encore que pour les inoculations, les résultats ne sont pas toujours très comparables. Il faudrait savoir exactement pendant combien de temps les animaux ont été nourris avec des matières tuberculeuses, combien ils en ont absorbé, comment ils ont été soignés, quel était l'état des fonctions digestives avant l'expérience, à quel degré se trouvaient les lésions dans les produits ingérés. On a trop souvent emprunté au hasard la matière tuberculeuse à un animal quelconque, choisissant indifféremment n'importe quel autre animal comme sujet d'expérimentation.

Mais alors même que tous ces points seraient résolus, il resterait une autre question à se poser : Peut-il y avoir transmis-

(1) Metzquer, *Bull. Acad. méd.*, 8 mai 1877.

(2) Spillmann, *De la tuberculisation du tube digestif*, Th. agrég. Paris, 1878.

gion de la tuberculose par la muqueuse digestive intacte, ou bien n'est-ce là qu'un mode d'inoculation à travers des éraillures, des ulcérations, des plaies préexistantes de la bouche et des premières voies? C'est à ce dernier mode qu'il faudrait sans doute s'arrêter, s'il se confirmait, comme dans quelques expériences de M. Chauveau et dans celles de M. Toussaint, que la tuméfaction des ganglions sous-maxillaires et cervicaux est le premier phénomène observé.

Quoi qu'il en soit, et malgré un certain nombre d'expériences contradictoires, la transmission de la tuberculose par ingestion est aujourd'hui admise par la majorité des auteurs qui se sont occupés de ce sujet.

Mais on est allé plus loin et l'on s'est demandé si la viande, si le lait de vaches phthisiques, peut transmettre la maladie aux personnes qui en font usage.

Cette opinion, qui en France n'a trouvé encore que peu de partisans, est généralement admise à l'étranger, surtout en Allemagne, en Angleterre et en Suisse.

M. Chauveau n'a pas fait, que nous sachions, d'expériences lur ce sujet, mais il ne pense pas que l'alimentation avec du sait de vache pommelière, provenant d'une mamelle saine, puisse donner la tuberculose; l'infection pour lui ne peut se faire, que s'il existe des ulcérations du pis ou des dégénérescences tuberculeuses de la glande mammaire. Quant à la viande de boucherie, il est porté à croire que la viande proprement dite, sans adjonction de ganglions infectés, n'est pas douée de propriétés nocives bien sérieuses. Du reste, dans d'autres maladies virulentes, les agents de la virulence sont aussi en général peu nombreux en dehors des lésions qui constituent les fabriques du virus (1).

Les recherches à ce sujet ont été plus nombreuses à l'étran-

(1) Spillmann, *loc. cit.*

ger. Gerlach, en 1869, expérimentant sur deux veaux, deux porcs, un mouton et deux lapins, à qui il fit prendre, pendant vingt et un à cinquante jours, du lait d'une vache pommelière, trouva chez tous, à l'exception d'un veau mort accidentellement de la peste bovine, des masses caséeuses dans le mésentère et les ganglions mésentériques, et des granulations tuberculeuses dans le poumon, la plèvre et les ganglions bronchiques, parfois dans l'intestin près de la valvule, et une fois dans le parenchyme hépatique. Et comparant ces lésions avec celles qu'il avait obtenues chez des animaux à qui il faisait ingérer des masses tuberculeuses, il conclut à l'identité des résultats. Sans pouvoir déterminer d'une façon rigoureuse la marche du processus, chez les animaux en expérience, il admit cependant que c'est par les ganglions mésentériques toujours malades que débutent les désordres (1).

Plus tard, en 1873, il répéta ces recherches à Berlin et n'obtint que des résultats négatifs; mais on reconnut à l'autopsie que la vache qui avait fourni le lait, qui était étique et qu'on avait diagnostiquée phthisique, n'était nullement tuberculeuse. C'étaient donc là des expériences de contrôle, qui ne faisaient que confirmer les premiers résultats.

Klebs réussit également à produire la tuberculose chez plusieurs cabiais nourris avec du lait de vache phthisique, et même, en leur faisant prendre du lait insuffisamment bouilli, il détermina un catarrhe des voies digestives, une caséification des ganglions mésentériques, des tubercules du foie et de la rate ainsi que des organes thoraciques. Il échoua cependant dans quelques cas, chez des sujets vigoureux; mais il admit que chez certains de ces animaux des tubercules formés primitivement avaient pu se résorber et guérir. D'après ses recherches, les lésions obtenues sont d'autant plus prononcées

(1) Gerlach, *Virchow's Archiv.*, t. LI, 1870.

que la maladie est plus avancée chez l'animal qui a fourni le lait (1).

Sans apporter de nouvelles preuves à l'appui, Bollinger se range à l'avis de Klebs, mais il pense qu'il s'agit là d'une question de prédisposition individuelle, et qu'en tous cas, si ce mode de transmission est possible, il est loin d'être le plus habituel.

Semmer détermina également la tuberculose sur trente porcs et moutons, auxquels il fit prendre du lait et de la viande de vaches phthisiques, tandis que les chiens et les chevaux lui semblaient à peu près réfractaires.

Un certain nombre d'autres auteurs : Flemming, Orth, Epstein, Cohnheim, etc., admirent implicitement ce genre de transmission, en rendant le lait responsable de la grande fréquence de la tuberculose intestinale chez les enfants; et, au Congrès de Dusseldorf (juillet 1876), on admit, à l'unanimité et sans discussion, la proposition suivante : Le lait cru, pouvant être le véhicule de germes morbides, et spécialement de la pommelière, doit toujours être bouilli avant d'être livré à la consommation.

On opposa cependant des faits contraires. Harmes et Gunther avaient remarqué que les jeunes d'un grand nombre de lapins rendus tuberculeux par inoculation, ne présentaient, tout en se nourrissant du lait de leur mère, aucune manifestation apparente de tuberculose. Moeller, Roloff avaient également échoué en faisant ingérer à leurs animaux (lapin, cobaye, porc, mouton) de la viande de sujets tuberculeux. Schreiber nourrit dix-huit lapins et trois cobayes avec du lait cru ou cuit d'une vache fortement pommelière, et un cobaye avec du lait cru d'une vache saine; et dans aucun des vingt-deux cas il n'observa de tuberculose. Il en conclut, et c'est là aussi l'opi-

(1) Kl bs, *Archiv f. experim. Path. u. Pharmac.*, 1873.

nion de Virchow, qu'il faut déconseiller le lait de vache pommelière, mais au même titre que l'on prohibe l'allaitement par des mères scrofuleuses, anémiques, dyscrasiques, cachectiques, en un mot. Le lait de la vache pommelière ne contient pas, pour ces auteurs, de substance nuisible; mais la maladie de la vache diminue chez elle la respiration, modifie la crase sanguine, amoindrit les échanges organiques, rend ses diverses sécrétions moins riches en substances nutritives, et peut ainsi mettre les sujets qui en sont nourris dans un état d'infériorité, de déchéance, de débilité, qui les rend plus aptes à contracter la maladie (1).

Le problème est sans doute complexe; mais si d'après tout cela la tuberculisation par suite d'ingestion de viande, de lait provenant de vaches tuberculeuses, est possible, probable même, si des faits cliniques nombreux viennent à l'appui de cette opinion, une réponse définitive est encore impossible.

Il est un fait sur lequel nous insisterons en terminant : chez tous les animaux rendus tuberculeux par ingestion, c'est vers l'abdomen que les lésions ont été le plus marquées. A une époque peu éloignée du début de l'expérience, le poumon est le plus souvent sain et, si l'on bornait là ses recherches, on pourrait croire qu'il n'y a pas eu d'infection. Plus tard, le poumon présente quelques granulations grises, et les ganglions bronchiques deviennent caséeux; mais encore à ce moment, la tuberculose concentre son action sur l'abdomen.

C'est dans la paroi intestinale que les lésions tuberculeuses sont le plus marquées et surtout dans la dernière portion de l'iléon et le cæcum ; puis viennent les ganglions mésentériques, la face externe de l'intestin, la muqueuse anale, le voile du palais, l'estomac et l'œsophage. Il existe en outre d'ordinaire des noyaux tuberculeux dans le foie et la rate, et quelquefois dans les reins.

(1) Schreiber, *Kœnigsberg Diss. inaug.*, 1875.

Cette localisation toute spéciale dans l'intestin semble de prime abord assez difficile à comprendre, bien qu'elle reproduise ce que l'on observe souvent chez l'enfant atteint de tuberculose abdominale. Cohnheim l'explique par ce fait que le passage de la matière infectante dans l'œsophage est trop rapide pour qu'elle y puisse prendre racine, et que l'acidité du suc gastrique peut détruire ses propriétés. Même l'infection, pour lui, n'est possible que lorsqu'il s'est développé un catarrhe stomacal qui permet au virus de passer dans l'intestin sans s'être modifié sensiblement, et là il se développe dans les parties où le contact est le plus prolongé entre la muqueuse et les produits ingérés, c'est-à-dire dans le voisinage de la valvule iléo-cæcale, la partie inférieure de l'iléon, le cæcum et le côlon ascendant. Nous avons vu que les opinions de MM. Chauveau et Toussaint diffèrent sensiblement de celle de Cohnheim.

3° *Inhalation.*

La transmissibilité de la tuberculose une fois admise par un certain nombre d'auteurs, on devait se demander par quelle voie la maladie se propage dans l'espèce humaine. L'inoculation, en effet, si elle est possible, n'est qu'un fait exceptionnel, et il est difficile d'admettre que l'ingestion de produits tuberculeux soit responsable de tous les cas de phthisie chez l'homme. On fut ainsi amené à en rechercher la cause dans l'inspiration de particules provenant des crachats de phthisiques.

Lippl déjà avait essayé de reproduire la maladie en introduisant des tubercules dans une fistule trachéale, mais les résultats avaient été peu concluants ; et ce fut Tappeiner qui, le premier, tenta de résoudre scientifiquement la question, en faisant respirer chaque jour, pendant un certain temps, des animaux dans un espace limité, dont l'air est chargé de pro-

duits d'expectoration. Une première série d'expériences, faites à Munich, en 1876, lui ayant donné des résultats positifs, il les répéta sur une plus vaste échelle à Méran, en 1877 (1).

Il pratiqua ces recherches sur onze chiens dans les conditions suivantes : il prenait la valeur d'une cuillerée de crachats de phthisique, atteint de cavernes tuberculeuses, les délayait dans 300 à 500 grammes d'eau, de manière à obtenir un liquide transparent, qui était ensuite projeté à l'aide d'un pulvérisateur à vapeur dans la chambre à expérience. Dans les expériences n° 1 à n° 8, l'espace mesurait 1^{m},12 de profondeur, 0^{m},82 de largeur et 0^{m},86 de hauteur ; il était ouvert d'un côté où se trouvait un grillage que l'on remplaçait pendant l'inhalation par une toile cirée. Dans les expériences n° 1 à n° 4, les animaux faisaient deux fois par jour une inhalation pendant une heure et restaient dans la cage le reste du temps. Dans les expériences n° 4 à n° 8, ils n'y respiraient qu'une fois par jour et passaient le reste de la journée à l'air libre. Enfin, dans les trois dernières, la quantité de crachats tuberculeux employés était beaucoup moins forte, une cuillerée à café pour trois jours ; elle était projetée dans un espace de 12 mètres cubes, fermé par des planches, avec de larges ouvertures à travers lesquelles l'air pouvait circuler librement. La durée des inhalations fut dans la première série de 42, 45, 24, 25 jours ; dans la seconde de 4 semaines ; dans la troisième de 46, 52, 52 jours. Or, après ces divers laps de temps, il trouva dans les onze autopsies, à l'exception d'une seule, où existait une pneumonie caséeuse, une tuberculose miliaire des deux poumons, dans la majorité des cas des granulations miliaires dans les reins, et parfois dans le foie et la rate. Chez tous les onze chiens, c'est à la fin de la troisième semaine après le début des inhalations que la tuberculose commença à se manifester.

(1) Tappeiner, *Arch. f. path. Anat.*, 1878.

Tappeiner crut pouvoir conclure de ses expériences que les crachats n'agissent pas comme de simples corps étrangers, puisqu'il trouvait dans la plupart des cas une tuberculisation généralisée, et qu'il fallait une quantité très faible de ces produits pour déterminer l'infection.

La même année, un médecin de Neuenbourg, Reich, publia une observation fort intéressante qui semblait la reproduction clinique de ces expériences (1). La voici en quelques mots : Du 11 juillet 1875 au 29 septembre 1876, dix nouveau-nés, accouchés par une même sage-femme, étaient morts de méningite tuberculeuse, alors qu'aucune manifestation tuberculeuse ne s'était présentée pendant le même laps de temps parmi les enfants mis au monde par d'autres accoucheuses. Or, chez la sage-femme en question, Reich avait constaté, en juillet 1875, une expectoration muco-purulente abondante, et tous les signes de cavernes tuberculeuses. Elle succomba du reste à la phthisie le 23 juillet 1876. Ce fait avait attiré l'attention du médecin, et, allant aux renseignements, il apprit que cette sage-femme avait l'habitude d'aspirer directement avec la bouche les mucosités des premières voies et de faire des insufflations directes alors même qu'il n'y avait chez les nouveau-nés aucune menace d'asphyxie. Dans la suite, elle soignait les enfants, de telle sorte qu'elle rendait vraisemblablement possible la pénétration de l'air qu'elle expirait et même de sa salive dans les voies aériennes des enfants. Et tout cela, elle l'avait fait, plus encore que de coutume, chez les enfants morts de méningite tuberculeuse. Nous citons le fait sans autre commentaire.

Mais à ces résultats Schottelius en opposa immédiatement d'autres tendant à prouver que les lésions ainsi produites n'ont rien de tuberculeux. Il fit respirer des chiens dans une

(1) Reich, *Berl. klin. Woch.*, 1878, n° 37.

atmosphère tenant en suspension des crachats provenant de phthisiques, de pneumoniques, des particules de fromage de Limbourg, de cervelle de veau, de mouton ou de porc ; et il obtint toujours des nodules miliaires dont la plupart, dit-il, sont de simples foyers de pneumonie catarrhale, dont les autres sont dus à une prolifération de la tunique adventice des lymphatiques, d'autres enfin à l'obstruction de petites bronches. En pulvérisant de l'air contenant des particules inertes, il n'obtenait, comme déjà l'avait constaté Ruppert, aucun résultat (1).

Il en conclut que l'inhalation de produits tuberculeux se réduit à celle de particules organiques, et que, dans les deux cas, c'est de la pneumonie catarrhale et non du tubercule que l'on détermine.

Mais Schottelius s'était placé dans des conditions toutes différentes de celles qu'avait indiquées Tappeiner. En effet, l'espace dans lequel il faisait respirer ses animaux paraît avoir été beaucoup plus petit, puisqu'il fut obligé d'avoir recours à une ventilation spéciale pour empêcher le trop grand échauffement de l'air par la vapeur du pulvérisateur. La quantité de produits inhalés (crachats ou particules organiques autres) était donc bien plus considérable, ce qui permettait à ces corps étrangers de déterminer des lésions vulgaires assez importantes pour amener la mort.

D'ailleurs Tappeiner, en se servant du même procédé que pour ses expériences 9 à 11, fit inhaler à des chiens de l'air tenant en suspension des particules de cervelle de veau ; et l'autopsie faite après six semaines ne montra aucune lésion ni du poumon ni des autres organes. Deux années plus tard, reprenant toutes ces recherches, il obtint sur douze chiens les résultats les plus positifs ; et il conclut que chez le chien, l'inhalation de crachats de phthisiques, même à petites doses, 1/2 gramme

(1) Schottelius, *Centralbl. f. med. Wiss.*, 1878 et *Virchow's Archiv*, t. LXXIII, 1878.

dans 100 grammes d'eau par jour, détermine une tuberculisation certaine du poumon, avec ou sans généralisation aux autres organes; qu'il faut plus de dix-neuf et moins de vingt-trois jours pour voir éclore les premières manifestations, et que l'inhalation de pus de ganglions scrofuleux caséifiés et de crachats de bronchite chronique ne détermine pas d'éruption tuberculeuse.

Bertheau (1), s'en tenant strictement au mode opératoire de Tappeiner, obtint, comme lui, sur des chiens qu'il faisait séjourner pendant une heure, à plusieurs reprises, dans des endroits où il pulvérisait de fines particules tuberculeuses (crachats et matière caséeuse de ganglions), un développement très marqué de nodules gris miliaires dans les poumons, alors qu'en opérant avec des crachats de pneumonie et de bronchite, il n'avait après cinq semaines produit aucun tubercule.

Du reste, bien que ces expériences d'inhalations n'aient séduit qu'un petit nombre d'auteurs, presque tous les résultats obtenus confirmèrent de la façon la plus éclatante les recherches de Tappeiner; tels sont ceux que M. Giboux communiquait récemment à l'Académie des sciences (2). Il disposa dans une pièce deux caisses de 2 mètres de longueur, sur 1m,50 de hauteur et 1m,75 de largeur, dont chacun des côtés portait plusieurs ouvertures grillées pouvant être oblitérées à volonté. Le 12 janvier, il place dans l'une des caisses deux jeunes lapins provenant de parents sains, et dans la seconde, deux autres lapins de la même portée. A partir du 15 janvier jusqu'au 29 avril, soit cent cinq jours, il introduit journellement dans la caisse n° 1, 20 à 25 litres d'air expiré par des phthisiques au deuxième et au troisième degré. Pour cela, à midi et le soir à sept heures, les ouvertures grillées sont oblitérées, et par un petit trou circulaire il y introduit le tube en caoutchouc d'une

(1) Bertheau, *Deutsch Archiv f. klin. Med.*, Bd 26, 1881.
(2) Giboux, *Comptes rendus Acad. sciences*, 22 mai 1882.

vessie contenant l'air infecté et d'une capacité de 10 à 12 litres. Dès qu'elle est vide, il ferme la communication avec la caisse et deux heures après rouvre toutes les ouvertures. Pendant le même temps il agit de même pour la caisse n° 2, sauf que l'air infecté, avant de s'introduire dans la caisse, passe à travers une couche d'ouate phéniquée, renouvelée à chaque opération.

Chez les lapins de la caisse n° 1, il se produit de l'anorexie, de la diarrhée, une cachexie profonde et ils succombent avec une tuberculose généralisée. Les poumons, surtout dans leurs lobes supérieurs, sont farcis de tubercules, ainsi que le foie et la rate. Au contraire, les deux autres lapins ne présentent aucun symptôme morbide et l'autopsie ne révèle chez eux aucune lésion.

Il en fut de même dans les expériences de Frerichs et dans celles de Weichselbaum (1), qui, faisant respirer à des chiens des crachats tuberculeux pulvérisés, obtinrent une tuberculose pulmonaire manifeste, alors que des inhalations de pus non tuberculeux restèrent sans résultat.

Est-il besoin d'insister pour montrer quelle importance présentent ces études au point de vue de l'étiologie de la tuberculose et combien elles tendent à confirmer la doctrine de la contagiosité de la phthisie humaine, par la respiration d'un air contaminé par des phthisiques.

Nous pouvons rapprocher de ces faits d'inhalations, le procédé plus complexe de Schüller (2).

Ses expériences portaient sur cent cinquante animaux environ, surtout des lapins et des chiens, et devaient lui permettre d'élucider la pathogénie des arthrites tuberculeuses et scrofuleuses.

Pour cela, il détermine une contusion d'une articulation fémoro-tibiale; puis, après avoir fait la trachéotomie, il injecte,

(1) Weichselbaum, *Centralblatt*, 1882, n° 18.
(2) Schüller, *Exp. u. histol. Untersuchungen*, etc., Stuttgart, 1880.

dans la trachée des animaux, le liquide obtenu en suspendant dans de l'eau distillée des fragments de substances diverses découpées en parcelles très fines à l'aide de ciseaux ou broyées dans un mortier. Il en injecte d'ordinaire la valeur d'un quart de seringue de Pravaz, parfois une seringue entière. Sur vingt-quatre animaux, un chien et vingt-trois lapins, dont cinq reçurent des crachats de tuberculeux, six des fragments de poumons humains tuberculeux, trois des granulations de synovite tuberculeuse, six des fragments de ganglions scrofuleux récemment extirpés, et quatre des fragments de lupus, il obtint dans tous les cas, à l'exception d'un lapin qui mourut d'infection le sixième jour, des lésions tuberculeuses plus ou moins étendues de l'articulation préalablement contuse ; et cela dès la deuxième, la troisième, parfois la quatrième semaine seulement. En général, au bout de vingt à vingt-cinq jours, le poumon ne présentait à l'œil nu aucun tubercule, mais peu après il était facile d'en reconnaître à l'examen microscopique. Ces phénomènes se montrèrent chez tous les animaux qui avaient reçu des crachats de phthisiques ou des parcelles de poumons tuberculeux. Les trois lapins, à qui il avait injecté des granulations de synovite provenant d'articulations réséquées, avaient des lésions articulaires moins prononcées, mais dans le poumon des nodules tuberculeux déjà visibles à l'œil nu vers le vingt-cinquième jour. Des six, qui avaient reçu des fragments de ganglions scrofuleux, l'un mourut le douzième jour par obstruction de la trachée, et à l'autopsie on trouva dans les poumons des nodules très fins; un autre succomba la quatrième semaine, avec de petits foyers de pneumonie caséeuse; un troisième, tué après trois mois, avait de gros tubercules pulmonaires. Deux des quatre auxquels on avait injecté des parcelles de lupus périrent dès la deuxième et la troisième semaine, de pneumonie caséeuse.

Des expériences faites sur des animaux témoins après une

simple contusion de l'articulation, mais sans injection de matière tuberculeuse, n'ont jamais donné ni tuberculose articulaire ni lésions viscérales, du moins quand les sujets en expérience étaient isolés de ceux qui avaient été inoculés. Tout autres furent les résultats obtenus chez des animaux non inoculés, mais vivant avec les premiers ; quelques-uns d'entre eux présentaient les lésions de l'arthrite tuberculeuse, et deux, des tubercules dans les poumons.

Des recherches comparatives à la suite d'injections dans la trachée de solutions d'encre de Chine, de cinabre, de farine, etc., permirent de retrouver ces particules étrangères dans le sang, les articulations, différents viscères (poumons, foie, rate), etc., mais jamais aucune lésion tuberculeuse. Même en injectant du sang putréfié, il trouva après la mort, qui survint au plus tard le cinquième jour, des amas de microbes septiques, mais pas de tubercules, et les animaux qui vivaient avec ceux qui avaient subi cette opération ne présentaient non plus aucune éruption tuberculeuse. Les résultats furent identiques avec de l'urine putréfiée.

D'après toute cette étude, nous voyons que pour l'immense majorité des expérimentateurs, l'inoculabilité de la tuberculose est un fait acquis.

Mais pour arriver à des résultats positifs, il est des précautions indispensables. Il faut surtout se servir de substances tuberculeuses fraîches, éviter autant que possible le traumatisme local, n'employer que les espèces animales aptes à contracter la tuberculose, et isoler absolument les diverses catégories d'animaux en expérience.

Cela posé, étudions d'une façon générale l'évolution du processus tuberculeux expérimental et les principales objections adressées à l'inoculabilité.

CHAPITRE II

RÉSULTATS GÉNÉRAUX DE L'EXPÉRIMENTATION ET OBJECTIONS A LA DOCTRINE DE L'INOCULABILITÉ

Il est difficile de retracer dans un tableau d'ensemble l'évolution du processus tuberculeux à la suite de l'inoculation (1). Si l'on parcourt, en effet, les résultats obtenus, on trouve les différences les plus tranchées, différences qui semblent tenir au lieu de l'inoculation, à la matière qui a servi pour l'expérience, à l'espèce animale choisie et peut-être aussi à la quantité de produits employés.

Nous avons insisté déjà, d'après les indications de M. Villemin, de Cohnheim, etc., sur une double phase dans l'évolution tuberculeuse : processus local d'abord, général ensuite.

Nous avons dit aussi qu'il existe entre le moment de l'inoculation et la production des premiers phénomènes, un véritable temps d'incubation, dont la durée varie surtout selon l'espèce animale. Bien qu'il soit encore difficile de donner sur ce point des indications bien précises, cette période semble être pour le lapin de vingt-cinq jours environ ; pour le cobaye, elle ne serait que de quinze à dix-huit jours ; d'après M. Chauveau, elle serait de quinze jours pour le cheval. Peut-être est-elle également différente, suivant le procédé d'inoculation. Mais elle doit exis-

(1) Nous prenons ici le terme « inoculation » dans son sens le plus général, l'appliquant indifféremment à tous les procédés expérimentaux.

ter toujours, et quand des animaux en expérience présentent dès les premiers jours qui suivent l'opération quelque phénomène local ou quelques symptômes généraux, il y a lieu de croire qu'il s'agit d'une complication indépendante de l'inoculation elle-même, et il faut être réservé sur les conclusions à en tirer.

Pour l'étude de l'évolution tuberculeuse ultérieure, deux expériences de M. Colin nous serviront de types (1).

Il s'agit de lapins inoculés au flanc, par trois piqûres, avec du tubercule recueilli immédiatement après la mort, sur un autre lapin tuberculeux. Pendant la première semaine, les piqûres sont restées fermées, sèches, sans élevure sensible, sauf chez l'un d'eux qui avait reçu une plus grande quantité de matière tuberculeuse.

Dès la deuxième semaine, une réaction locale a commencé. Trois élevures distinctes, rougeâtres au centre, un peu sensibles, se sont dessinées sous les dimensions d'un grain de café.

A la quatrième semaine, elles se sont ulcérées au centre, en prenant le volume d'une petite aveline. La matière qui s'en échappe est caséeuse, blanche, bien liée, sans odeur putride.

Un peu plus tard, les trois tumeurs en s'étendant sont devenues confluentes; les trois ouvertures creusées à l'emporte-pièce, présentaient plus d'un demi-centimètre de diamètre. La plus légère pression en faisait sortir la matière caséeuse. A compter de ce moment, elles avaient le volume d'un œuf de perdrix. Un bubon ferme, insensible, paraissait au pli de la cuisse, et une corde noueuse, du volume d'un tuyau de plume, le reliait au foyer caséeux. Jusqu'à ce moment, c'est-à-dire à la fin de la sixième semaine, les effets de l'inoculation parurent purement locaux. Les animaux mangèrent comme d'habitude, augmentèrent de poids; l'un arriva, en somme, de

(1) Colin, *Bull. Acad. méd.*, 13 mai 1879.

2460 grammes à 3100 grammes, l'autre de 2770 grammes à 3440 grammes. Mais tout à coup et sur les deux à la fois l'accroissement fut arrêté; le poids du corps demeura stationnaire quelques jours, puis l'amaigrissement commença. Dès lors, les accidents généraux s'accusèrent nettement : diminution d'appétit, soif plus vive, fièvre légère. La tuberculisation envahissait le poumon et les viscères.

L'un des lapins fut tué au commencement de la huitième semaine. Son ganglion précrural, du côté de l'insertion était tuberculeux et caséeux par îlots très distincts. La double corde lymphatique qui le mettait en communication avec la tumeur ulcérée, était en partie indurée, en partie caséeuse; les ganglions axillaires de ce côté se trouvaient dans le même état; mais ceux du côté opposé, comme aussi les pelviens, les lombaires et les mésentériques étaient sains. La rate présentait un tubercule; le foie, cinq; l'un des reins, trois. Quant au poumon, il était parsemé de tubercules du volume d'un grain de mil à celui d'un grain de chènevis. Chacun d'eux était entouré d'une zone rouge, hépatisée; la plupart étaient constitués par une couche grise, demi-transparente, et, au centre, par un petit amas caséiforme. Les plus petits ou les plus récents conservaient seuls les caractères des granulations dites transparentes.

Sur le premier animal, il y eut donc en sept à huit semaines développement de tumeurs aux points inoculés, ulcération de ces tumeurs; gonflement et tuberculisation des ganglions lymphatiques les plus rapprochés du foyer; enfin, tuberculisation des viscères, foie, rate, reins et surtout tuberculisation pulmonaire au début. Pendant la période des accidents locaux, la santé n'a pas été altérée sensiblement; l'accroissement du corps a même continué presque avec sa rapidité ordinaire. Dès le début des accidents généraux, la nutrition est devenue stationnaire et bientôt l'amaigrissement a commencé.

Le deuxième lapin, qui avait reçu une quantité de tuber-

cule moitié moindre que le précédent, a vécu quatre mois.

Ce qui a frappé d'abord en lui, c'est que la maladie, loin de s'atténuer à partir du moment où l'on pouvait supposer l'absorption tuberculeuse achevée, n'a fait que s'aggraver pendant les deux mois suivants, et elle l'a tué dans le marasme le plus complet. Ce lapin, qui pesait, la sixième semaine, 3100 grammes, maigrissait dans les proportions suivantes : à la fin de la septième semaine, il ne pesait plus que 3000 grammes; à la fin de la huitième et dans le cours de la neuvième, 2950; pendant la dixième, 2800, etc.; enfin, la dix-huitième semaine il n'en pesait que 1760. Et lorsqu'il fut réduit à ce degré d'amaigrissement, le lapin sain, conservé pour la comparaison, arrivait à 4710 grammes, c'est-à-dire à un poids trois fois plus fort.

Les progrès de la tuberculisation sur ce lapin se sont accusés de la façon suivante : inappétence, anémie, effacement des vaisseaux de l'oreille, raideur des attitudes, rareté des mouvements, perte du brillant des poils; plus tard, sécheresse de la peau, rétrécissement de la poitrine, essoufflement. En outre, les membres se tenaient étendus dans des positions anormales, les déplacements s'accompagnaient de plaintes, la pression sur les vertèbres et les articulations provoquait des cris comme dans l'état rhumatismal. Pendant la dernière semaine, la bête tuberculeuse demeurait immobile, la respiration était plus profonde, plus lente qu'à l'état normal; par moments, elle descendait au chiffre de 50. La température oscillait autour de 38° 1/2 C., elle ne descendit à 36 degrés qu'au début de l'agonie. Il n'y eut pas de diarrhée, seulement les petites boules fécales fermes étaient accompagnées d'abondantes mucosités. L'urine était claire et acide.

A l'autopsie, au niveau des piqûres d'inoculation, il ne restait qu'un disque fibro-caséeux assez mince. Le ganglion précrural, quoique tuberculeux encore, n'avait plus que le quart du vo-

lume qu'il avait présenté à la fin du deuxième mois; mais il se trouvait encore rattaché au foyer par une double corde lymphatique. La plupart des ganglions présentaient des tubercules miliaires, excepté ceux du mésentère. Les poplités en offraient un grand nombre. Les deux reins étaient très tuberculeux; et le poumon, dans tous les points de sa surface, était parsemé de granulations et de foyers caséeux en nombre incalculable. D'après le poids du poumon malade, comparé à celui d'un animal de même taille et sain, la masse de matière tuberculeuse dans cet organe devait représenter 18 centimètres cubes. La tuberculisation s'étend à la plupart des grandes séreuses, excepté le péritoine. Les plèvres sont semées de plaques jaunes, d'un 1/2 centimètre carré à 1 centimètre carré de surface. Le péricarde en a aussi un grand nombre de moindre étendue. L'arachnoïde et les lobes olfactifs en présentent de très belles. En un mot, la péricardite, la pleurésie et la méningite tuberculeuse sont très caractérisées.

Il y a plus, les petites séreuses, les synoviales articulaires, fémoro-tibiales, tibio-tarsiennes, sont couvertes de tubercules et de matière caséeuse; beaucoup de gaines synoviales tendineuses offrent les mêmes lésions.

La tuberculisation s'est étendue au squelette. D'abord dans les parois du crâne; trois tubercules au frontal et au pariétal ont fait complètement disparaître les deux tables et leur diploé; ils se continuent en dedans avec ceux des méninges. Dans le rachis, plusieurs tubercules existent, soit à l'intérieur, soit à la surface des vertèbres. Le sternum en a un très volumineux à son appendice trachélien, un autre moins gros à sa région moyenne. La table interne de l'ilion droit est perforée par un tubercule pisiforme de son tissu spongieux. Un tubercule de même dimension couvre la tubérosité ischiale droite. Les os des membres, surtout les extrémités des deux humérus, présentent des tubercules et des foyers caséeux. La moitié supé-

rieure de l'humérus droit est très gonflée et sa moelle remplacée par de la substance tuberculeuse ramollie.

Enfin, dans la plupart des régions, les muscles montrent çà et là des tubercules miliaires presque tous fermes. La peau même, sur la poitrine et les membres antérieurs, en présente de petits sur sa face interne.

En somme, sur l'animal qui a survécu quatre mois à l'inoculation, la tuberculisation était étendue aux ganglions lymphatiques, aux poumons, aux reins, aux flancs, au péricarde, aux os, aux muscles et même à la peau.

Ce sont là certainement deux cas types de tuberculisation généralisée à la suite de l'inoculation ; et si nous les avons choisis comme exemples, de préférence à nombre d'autres, c'est que toute la marche, toute l'évolution du processus tuberculeux y est parfaitement indiquée. Il est, du reste, rare de trouver des observations aussi complètes parmi celles que citent les auteurs ; on se contente d'ordinaire de tracer en quelques mots les manifestations générales et les résultats de l'autopsie, tandis que ce sont là de véritables observations cliniques.

Les choses cependant ne se passent pas toujours ainsi. Parfois la seconde moitié du processus, la phase de généralisation manque, et tout se borne au développement des lésions locales.

Les plaies d'inoculation, après s'être fermées pendant quelques jours, se rouvrent, s'ulcèrent ; il se produit à leur niveau une tumeur d'un volume plus ou moins considérable, qui se ramollit, laisse échapper une matière caséeuse plus ou moins abondante. Un ou deux ganglions rattachés au lieu d'inoculation se prennent, augmentent de volume, deviennent douloureux ou même ne semblent le siège d'aucune douleur ; pendant ce temps les animaux ne présentent aucune manifestation générale morbide ; puis, après quelques jours, quelques semaines même, les ganglions diminuent, la suppuration se

tarit, la plaie se ferme, il ne reste à ce niveau qu'une induration fibro-cartilagineuse qui peut persister indéfiniment, ou disparaître à la longue, ou encore se charger de sels calcaires, et les viscères restent absolument intacts.

Entre ces deux formes extrêmes, on peut observer tous les intermédiaires.

Il est impossible, en présence de ces phénomènes, de ne pas rapprocher ce qui se passe après l'inoculation de matières tuberculeuses, de ce que l'on observe après l'inoculation de la morve et plus encore peut-être de la syphilis. Comme dans ces affections, il y a dans la tuberculose expérimentale un stade d'incubation, un stade de manifestations locales avec production d'un chancre tuberculeux, qu'on nous permette cette expression, et de l'adénopathie concomitante. Et tous les accidents peuvent se borner là; ou bien l'infection se généralisant, elle se propage à d'autres systèmes et peut arriver finalement à envahir tous les organes.

Quant à la manière dont se succèdent ces lésions, au mode d'envahissement successif des divers organes, il est évidemment difficile de s'en rendre un compte complet, et ce ne sont guère que les premiers stades que l'on peut suivre facilement. Ceux-ci obéissent pour ainsi dire à des lois précises et suivent une marche déterminée selon le point où a été faite l'inoculation, selon la porte par où le produit tuberculeux a pénétré dans l'organisme. C'est ainsi que l'introduction de matière tuberculeuse dans la cavité péritonéale détermine d'abord une tuberculose du péritoine, puis les lésions se propagent au foie et à la rate; si l'inoculation a été sous-cutanée, ce sont les ganglions lymphatiques voisins qui sont les premiers atteints; après une inoculation dans la chambre antérieure, la première lésion appréciable est la tuberculose irienne; a-t-on fait ingérer des produits tuberculeux? on trouvera des altérations tuberculeuses dans l'intestin et les ganglions mésentériques

avant que tout autre organe soit touché; après l'inhalation de crachats tuberculeux pulvérisés, ce sont les poumons et les ganglions bronchiques qui sont envahis les premiers; et c'est ainsi que, d'après Cohnheim, s'explique ce fait, que révèle l'expérience de tous les lieux et de tous les temps, qu'aucun organe n'est atteint par la tuberculose humaine avec autant de fréquence et d'intensité que le poumon (1).

Quant à expliquer pourquoi, dans certains cas, les lésions tuberculeuses restent bornées à un ou deux organes primitivement atteints, tandis que dans d'autres la maladie se généralise plus ou moins rapidement, c'est là un point encore obscur, mais qui semble tenir à des différences individuelles dans la réceptivité. En effet, si l'on inocule à une même espèce d'animaux, cobayes, lapins, singes, etc., une même quantité de produits tuberculeux, un fragment d'égale grosseur pris sur un seul et même ganglion caséeux, tous présenteront bien les mêmes manifestations locales, mais dans la marche ultérieure du processus on trouvera les plus grandes dissemblances; l'un périra après quelques semaines avec des lésions étendues à tous les organes; chez un autre, la survie sera plus longue et il n'y aura à l'autopsie de tubercules que dans le poumon, par exemple; un troisième, après les premiers symptômes locaux et quelques manifestations générales, ne semblera se ressentir en rien de l'opération qu'il vient de subir et, si on le sacrifie plusieurs mois après, il ne se trouvera nulle part, sauf au point d'inoculation, de lésion tuberculeuse.

On peut dire sans doute, et ce fut là du reste une des premières objections élevées contre la doctrine de M. Villemin, que les lésions obtenues à la suite de l'inoculation, tout en ayant les apparences extérieures du tubercule, peuvent parfai-

(1) Cohnheim, *De la tuberculose considérée au point de vue de la doctrine de l'infection*, trad. de de Musgrave-Clay. Paris, 1882.

tement n'en pas avoir les caractères histologiques; bien des productions étrangères à la tuberculose peuvent, en effet, présenter la forme, la coloration, la consistance du tubercule.

L'examen microscopique du tubercule expérimental comparé à celui du tubercule spontané de l'homme pouvait seul répondre à cette objection.

Sans doute, dans un grand nombre de travaux sur l'inoculabilité, les auteurs se sont contentés, en donnant leurs résultats, de parler de granulations miliaires, de nodules tuberculeux, etc., sans joindre à cette désignation une étude histologique complète. C'est là une lacune regrettable et que les expérimentateurs devraient toujours éviter, quelle que soit d'ailleurs l'opinion qu'ils se fassent sur la valeur spécifique du tubercule. Toutefois, d'autres observateurs, mieux avisés, ont étudié à ce point de vue les résultats de l'expérimentation et, pour donner ici la structure intime du tubercule expérimental, nous n'avons qu'à choisir parmi les descriptions de MM. H. Martin, Kiener, Dieulafoy et Krishaber, Schuller, Orth, etc.

L'examen histologique des lésions obtenues par MM. Dieulafoy et Krishaber, après leurs inoculations de matières tuberculeuses à des singes, leur a donné les résultats suivants : « Au microscope, disent ces expérimentateurs (1), les lésions n'ont pas différé de ce qu'elles sont chez l'homme ; nous distinguons comme chez lui les tubercules miliaires et les gros tubercules conglomérés. La forme miliaire n'est pas la plus fréquente chez le singe. Sur des coupes, ces tubercules, quelle que soit leur provenance, ont la structure suivante : amas de cellules embryonnaires absolument dégénérées, quand le tubercule a, à l'œil nu, l'aspect caséeux. Tout autour de ces amas de jeunes cellules, il y a dans certains cas ces groupes particuliers de cellules épithélioïdes et géantes, désignés dans ces derniers

(1) Dieulafoy et Krishaber, *Mémoire* lu à l'Acad. de médecine, 18 juillet 1882.

temps sous le nom de follicules tuberculeux. Mais ce n'est point le cas le plus fréquent, non parce que cette tuberculose diffère de celle de l'homme, mais parce que la dégénérescence caséeuse y survient bien plus rapidement et qu'il a été rare de pouvoir suivre la lésion pendant ses périodes initiales. Quand, au contraire, on est tombé sur des tubercules non encore dégénérés, les cellules géantes, épithélioïdes et embryonnaires s'observaient avec leur mode de groupement particulier, tout comme dans la tuberculose humaine. »

L'étude microscopique du tubercule expérimental est faite d'une façon plus explicite encore dans le travail de Schüller (1) : « Dans le poumon, dit-il, on trouve deux sortes d'altérations : le tubercule, d'une part, la pneumonie caséeuse de l'autre. »

Le tubercule s'y montre surtout sous forme d'amas de petites cellules constituées par de gros noyaux ronds ou un peu crénelés, bien délimités, légèrement granuleux et entourés d'une fine zone de protoplasma, qui a échappé à un certain nombre d'auteurs. Ces cellules sont si serrées les unes contre les autres qu'il est difficile de reconnaître leurs limites exactes, mais sur des coupes fines bien colorées et éclairées à l'éclairage Abbé, on reconnaît qu'elles sont rondes ou anguleuses, et forment par leur gonflement soit de petits amas, reconnaissables seulement au microscope, soit des granulations appréciables à l'œil nu. Outre cette variété de tubercules à petites cellules, on en trouve d'autres formés de grandes cellules rondes, ovales ou anguleuses, à gros noyau simple ou double, à protoplasma plus abondant. Ce sont absolument les formes épithélioïdes de Schuppel et lymphoïdes de Rindfleisch. Entre ces deux espèces de tubercules se rencontrent tous les intermédiaires; on les trouve réunis sur le même poumon, et l'abondance plus grande de l'une ou de l'autre forme est indépendante de la variété de produits tuberculeux qui a servi à l'inoculation.

(1) Schüller, *op. cit.*

Ils occupent surtout le tissu péribronchique et la paroi alvéolaire, moins souvent la tunique adventice des vaisseaux. Les tubercules péribronchiques atteignent parfois l'épithélium de la muqueuse et peuvent même faire saillie dans l'intérieur de la bronche. La muqueuse alors perd tout ou partie de son épithélium et à ce point se forme plus tard une petite ulcération tuberculeuse.

Quant aux cellules géantes, auxquelles on a attaché tant d'importance dans l'anatomie du tubercule, on ne les trouve pas dans toutes les préparations, mais cependant dans un grand nombre d'entre elles. Elles y présentent des formes variées et semblent dues le plus souvent à la coupe de capillaires obstrués par suite de la prolifération de la couche endothéliale, parfois à la coupe de bronches dont l'épithélium a également subi un travail de prolifération.

La pneumonie caséeuse obtenue dans quelques inoculations, ressemble entièrement comme forme anatomique à celle que Buhl et Rindfleisch ont décrite chez l'homme. On y trouve les parois alvéolaires considérablement élargies, les cellules épithéliales qui les recouvrent sont gonflées, en voie de prolifération, et en tombant remplissent la cavité de l'alvéole ; mais à côté de ces altérations, on rencontre toujours des tubercules dans la tunique adventice des vaisseaux et des bronches.

Cet aspect de la pneumonie caséeuse après injection de produits tuberculeux est pour lui si caractéristique, qu'il est impossible de la confondre avec les autres lésions similaires que peut déterminer l'introduction dans les bronches de substances étrangères, ou avec les processus aigus qu'il trouvait parfois chez les animaux qui succombaient du sixième au onzième jour. Dans ce cas, en effet, les alvéoles peuvent bien être remplis d'amas purulents et de détritus épithéliaux, mais jamais on n'observe cette prolifération dans l'intérieur de la paroi alvéo-

laire elle-même, qui pour lui caractérise la pneumonie desquamative d'origine tuberculeuse.

Schuller conclut de cette étude que « chez l'animal inoculé, on trouve dans le poumon les mêmes processus élémentaires que dans la tuberculose humaine; que le tubercule et la pneumonie caséeuse ont la même origine, tous deux étant des manifestations locales d'une même affection générale, la tuberculose. La distinction établie par Virchow entre ces deux processus persiste, mais à condition d'admettre qu'ils ont une étiologie commune, la pneumonie caséeuse étant une expression locale de la tuberculose dans le poumon au même titre que le tubercule ».

Étudiant le tubercule expérimental dans la séreuse péritonéale, M. Martin le décrit ainsi (1): « A un faible grossissement, on trouve disséminés dans la membrane un nombre considérable de nodules le plus souvent sphériques et constitués par un amas de cellules embryonnaires qui se colorent vivement par le picro-carminate d'ammoniaque. Un certain nombre de ces nodules renferment des cellules géantes, et même des cellules épithélioïdes quoique en petit nombre. »

Nous pourrions multiplier les citations, nous appuyer sur l'autorité de l'immense majorité des histologistes; tous sont d'accord pour admettre qu'il n'y a dans le tubercule expérimental rien qui permette de le différencier du tubercule type de l'espèce humaine.

Cette identité est du reste si frappante, que dès l'apparition de la doctrine nouvelle, les plus ardents adversaires de l'inoculabilité étaient obligés de chercher un faux-fuyant et d'admettre qu'on avait eu affaire à des cas de tuberculose spontanée, indépendante de l'inoculation. C'était là à peine une objection au temps des premières expériences; car, ainsi que le

(1) Martin, *Archives de physiologie*, 1881.

disait M. Villemin, il aurait fallu faire la part du hasard très grande, pour lui attribuer tous les résultats obtenus, pour ne faire inoculer que des animaux déjà tuberculeux, alors que les animaux témoins étaient seuls indemnes, pour ne fournir que des animaux parvenus à un degré de phthisie toujours en rapport avec le temps auquel remontait l'inoculation.

D'ailleurs, en parlant de la phthisie des espèces animales, on n'a souvent fait que répéter des assertions bien discutables. Que n'a-t-on pas dit de sa fréquence chez le lapin « si follement tuberculeux » : suivant une expression devenue célèbre de Béhier : Et cependant, c'est là une opinion que les faits viennent détruire tous les jours. Lebert, Villemin, Voinot ont montré depuis longtemps que la tuberculose spontanée est au contraire rare chez le lapin. M. Martin ne l'a jamais rencontrée sur les lapins qui servent aux expériences du Collège de France, et M. Raymond affirme que, d'une part, dans l'espace de trois ans, sur une centaine de lapins morts spontanément ou sacrifiés pour diverses expériences, tant dans le laboratoire de l'Hôtel-Dieu qu'au laboratoire de physiologie du Muséum ou à l'hospice d'Ivry, il n'a pas rencontré un seul cas de tuberculose; que, d'autre part, sur trois cents lapins servant à l'alimentation des Incurables, il n'en a trouvé que cinq présentant des lésions qui pouvaient à la rigueur être considérées comme de nature tuberculeuse.

On a dit aussi que le singe, transplanté dans nos climats, est presque fatalement voué à la tuberculose, et dès lors on révoquait en doute les relations entre l'inoculation et les lésions tuberculeuses obtenues. Les recherches de MM. Dieulafoy et Krishaber ont montré le peu de fondement de cette assertion, et les renseignements qu'ils ont pris dans différents jardins zoologiques d'Europe, les ménageries, les singeries privées, nous apprennent que c'est là une de ces exagérations que l'on répète sans les contrôler, et qu'au contraire le singe, placé dans de

bonnes conditions hygiéniques et surtout tenu à l'abri de toute cause directe de contamination, succombe rarement tuberculeux. Dans leurs expériences, sur dix singes inoculés avec du pus non tuberculeux, un seul est atteint de phthisie; sur vingt-quatre, qui servent de témoins pour les inoculations de matière tuberculeuse et qui, sans subir aucune opération, vivent avec les singes inoculés, cinq meurent tuberculeux. Enfin, après avoir évacué, nettoyé, fermé pendant soixante et un jours la singerie qui avait servi à leurs recherches, ils y renferment vingt-huit singes, et sur ce nombre, il n'y en a qu'un, et un des nouveaux arrivés, qui, dans l'espace de quatorze mois, ait péri. Ainsi, sur soixante-douze singes non inoculés, sept meurent de tuberculose, soit un dixième ; cette proportion, sur des singes placés dans de bonnes conditions, descend à un vingt-huitième, alors que des animaux inoculés, douze sur seize étaient morts tuberculeux.

On avait objecté encore, et cela déjà à M. Villemin, que les produits tuberculeux pris sur un phthisique, mort depuis plusieurs heures, sont une matière morte, dont la reproduction peut paraître au moins étrange. On pouvait répondre à cela que les produits inoculables d'autres affections infectieuses gardent bien leurs propriétés longtemps après avoir quitté l'organisme où ils ont pris naissance; que le vaccin, par exemple, conserve sa puissance pendant des mois entiers, et que les produits varioleux peuvent rester indéfiniment celés dans les objets qui ont servi aux malades, sans rien perdre de leur activité première.

M. Villemin inocula alors le tubercule d'autres animaux, pris immédiatement après la mort, en particulier la pommelière de la vache; il trouva même que dans ce cas, la tuberculisation était plus rapide et plus généralisée qu'avec le tubercule humain, ce qui tenait peut-être à la fraîcheur de la matière d'inoculation, mais qui pouvait être dû aussi à ce que,

« comme toutes les substances virulentes, la matière tuberculeuse serait susceptible d'agir avec une intensité d'autant plus grande qu'il y aurait plus d'affinité physiologique entre l'organisme qui fournit le virus et celui qui le reçoit » (Villemin).

Mais alors une autre objection se présentait et elle fut saisie par M. Colin (1) : « La similitude entre la phthisie calcaire de l'espèce bovine et la tuberculose humaine, n'existe ni au point de vue de l'histologie, ni au point de vue de la pathologie. » Cette question de l'identité de la tuberculose et de la pommelière a été reprise depuis et a donné lieu à de nombreuses discussions parmi les expérimentateurs, les uns (Chauveau, Toussaint, Gerlach, Klebs, Orth, Schuppel, etc.) admettant cette identité; les autres, au contraire (Colin, Virchow, Friedlænder, Caspari, Gordejew, etc.), en faisant deux affections distinctes.

Sans vouloir aborder cette question, nous dirons qu'il existe sans doute quelque différence entre la tuberculose de la vache, comme celle des autres espèces animales qui peuvent la contracter, et la tuberculose de l'homme, mais que ces différences portent sur des caractères accessoires (volume plus considérable des nodules, crétification plus rapide), tandis que les éléments histologiques (accumulations de cellules en voie de prolifération, cellules géantes, cellules fusiformes, cellules rondes lymphatiques) sont absolument les mêmes. Du reste, il est bien certain que la pommelière est la maladie consomptive de la vache, tout comme la tuberculose est celle de l'espèce humaine. S'il fallait une preuve de plus, nous la trouverions dans les résultats expérimentaux qui sont identiques après l'inoculation de matière perlée ou de tubercule de l'homme, et dans ce fait que l'on rencontre dans les éléments cellulaires d'un nodule de pommelière les mêmes organismes inférieurs que ceux que l'on

(1) Colin, *Bull. Acad. méd.*, 1867.

considère, ainsi que nous le verrons plus loin, comme caractéristiques du vrai tubercule.

Mais, de ce que le tubercule est inoculable au lapin, s'ensuit-il qu'il est également inoculable de l'homme à l'homme, et, cette inoculabilité chez le lapin fût-elle démontrée, que prouverait-elle pour l'étiologie de la phthisie humaine (Metzquer)?

C'est là un argument qui paraît sans réplique ; car heureusement les expériences sur l'homme sont peu nombreuses. Nous ne rapporterons pas ici l'histoire du tubercule anatomique de Laennec, ni des relations que l'on a voulu établir entre cette lésion et la phthisie à laquelle il succomba; et nous ne saurions que blâmer énergiquement la tentative de Demet, Paraskova, Zablonis (1), qui, en 1874, inoculèrent des crachats de phthisique à un moribond atteint de gangrène du gros orteil gauche par oblitération de l'artère fémorale, et trouvèrent trois semaines après quelques tubercules dans le poumon et le foie.

Nous savons aussi que Lepelletier et Goodlad s'inoculèrent sans résultat la sérosité d'un vésicatoire appliqué à un sujet phthisique; que Lespiau s'inocula de la matière tuberculeuse et que tous les jours des étudiants en médecine peuvent se piquer en disséquant des cadavres de phthisiques sans éprouver plus tard aucun symptôme morbide. Mais tout cela prouve uniquement que le tubercule est moins facilement inoculable que d'autres produits infectieux, qu'il exige un contact plus prolongé avec les tissus, qu'il demande un certain état de réceptivité, en un mot, qu'il faut, pour que l'inoculation réussisse, certaines conditions de milieu qui n'étaient pas réalisées dans les cas indiqués.

Mais, bien que les expériences sur l'homme manquent, nous pouvons peut-être tirer une conclusion de celles qui ont été faites sur le singe, dont l'organisation est si rapprochée de

(1) Hanot, Art. PHTHISIE, *Dictionnaire de méd. et de chir. pratiques.*

celle de notre espèce. On sait, en effet, que le singe présente une tuberculose spontanée, très analogue comme marche et comme lésion à la tuberculose humaine, et que l'inoculation détermine chez lui une affection absolument semblable.

M. Metzquer, un des adversaires les plus déclarés de la doctrine de M. Villemin, trouve un autre argument contre l'inoculabilité dans la marche de la tuberculose déterminée expérimentalement. Tous les animaux inoculés, dit-il, peuvent guérir, et « le fait seul de leur rétablissement nous prouve la bénignité des lésions chez ceux qu'on sacrifie, par conséquent fait écarter la phthisie, affection à peu près toujours mortelle (1) ». Mais, de ce que tous les animaux inoculés ne meurent pas, s'ensuit-il qu'ils ne sont pas devenus tuberculeux? Chez l'homme même, tuberculose n'est pas synonyme de phthisie, et, pour nous servir d'une phrase de M. Metzquer lui-même : « Chacun sait qu'il est très fréquent de trouver des tubercules dans les poumons de gens qui sont morts d'une maladie complètement étrangère à la phthisie, et quelques auteurs pensent que les trois quarts des individus en bonne santé portent dans les poumons des tubercules latents. Ils ne sont pas phthisiques pour autant. » Si donc, chez l'homme, la tuberculose n'est pas fatalement mortelle, à priori on peut admettre que les animaux puissent présenter des conditions de résistance, qui, bien que rares dans l'espèce humaine, s'y observent néanmoins. Du reste, aux faits de guérison on en pourrait opposer de bien nombreux où les animaux n'ont pas été sacrifiés et où ils sont morts de la tuberculose provoquée par l'inoculation : tels les singes de MM. Dieulafoy et Krishaber. Et de plus, pourquoi la tuberculose expérimentale ne présenterait-elle pas, comme la tuberculose humaine, une évolution variable suivant les cas : tantôt lente, torpide ; tantôt

(1) Metzquer, *Étude clinique de la phthisie galopante*. Paris, 1874.

rapide, envahissante, généralisée. La tuberculose chronique, qui dure des mois et des années, est-elle donc une affection toute différente, quant à sa nature, de la granulie qui emporte le malade en quelques jours?

Quant à l'objection tirée de la marche de la température, nous ne nous y arrêterons pas. Connaissons-nous la marche de la température dans la tuberculose spontanée des animaux? et de ce que chez l'homme le thermomètre indique le plus souvent une élévation thermique le soir, faut-il en conclure que dans la tuberculose expérimentale les choses doivent forcément se passer de même?

Mais l'opposition la plus formelle contre la doctrine de l'inoculabilité se base sur l'étude histologique même des lésions obtenues, et M. Metzquer formule l'objection la plus radicale, en affirmant que jamais on n'a pu produire la tuberculose et que les soi-disant granulations tuberculeuses consécutives à l'inoculation sont ou des infarctus ou des pneumonies alvéolaires. C'est là également l'opinion de M. Feltz et de Hering.

Pour ce qui est des pneumonies alvéolaires, il est fort possible que M. Metzquer désigne ainsi de véritables lésions tuberculeuses. Le tubercule n'est, en effet, pour lui qu'une production pathologique essentiellement conjonctive, les altérations de l'épithélium alvéolaire rentrant dans le domaine des processus pneumoniques. C'est là, sans doute, une conception insuffisante de la nature anatomique du tubercule. Quant aux infarctus, nous ne craignons pas de dire que c'est à des conditions opératoires défectueuses qu'il faut le plus souvent les attribuer.

Quand M. Metzquer affirme (1) que « les animaux inoculés qui succombent rapidement à l'opération subie, ne sont pas phthisiques, bien qu'on ait pu rencontrer chez eux des nodules

1) Metzquer, *Mémoire* lu à l'Acad. de méd., 16 nov. 1878.

d'apparence tuberculeuse », nous sommes absolument d'accord avec lui, et ses expériences lui donnent cent fois raison. Qu'en inoculant à des lapins du pus et des lambeaux d'abcès gangreneux, qu'en introduisant sous la peau de l'éponge imbibée d'un liquide putride, il puisse se former de vastes collections purulentes au point d'inoculation, et des infarctus dans le poumon, cela n'a rien de bien étonnant; le contraire plutôt devrait nous surprendre. Qu'il obtienne des résultats analogues avec des crachats de phthisiques et du tubercule envoyés de Vesoul ou de Besançon, nous ne voyons là que des inoculations de produits putrides qui déterminent de la septico-pyohémie. Qu'au contraire, il ne produise rien, même aucun accident local, en inoculant des lapins *très légèrement* avec une pâte tuberculeuse demi-liquide, tous les expérimentateurs ont vu cela comme lui.

Du reste, dans la plupart de ses expériences et dans les premières de M. Feltz, nous trouvons une mortalité très grande dès les premiers jours, ce qui doit nous mettre évidemment en garde contre les procédés opératoires suivis; nous avons déjà fait la même remarque au sujet des expériences d'Hering; et nous comprenons ainsi que MM. Morel, Feltz, Gross, aient pu trouver des infarctus sanguins ou purulents. Mais de là à nier la possibilité de produire, en se plaçant dans les conditions opératoires voulues, de véritables tubercules, il y a loin. Il suffit de rappeler les résultats de l'examen histologique donnés par d'autres auteurs, pour mettre en évidence l'identité complète de ces lésions avec le véritable tubercule. Qu'on nous dise qu'à un certain moment de son évolution, il est impossible de distinguer le tubercule d'avec un infarctus en voie de régression, et qu'on préfère appeler infarctus ce que d'autres désignent sous le nom de tubercule, soit; mais alors il faut rechercher, en dehors de ces ressemblances anatomiques, un autre criterium qui permette de les différencier, et nous passons ainsi à la question de la spécificité de la tuberculose.

CHAPITRE III

SPÉCIFICITÉ DE LA TUBERCULOSE

Si l'inoculation des matières tuberculeuses peut produire une tuberculose généralisée, on devait se demander si d'autres produits non tuberculeux n'amènent pas des lésions identiques; en d'autres termes, si la matière tuberculeuse possède ces qualités de spécificité, qui font qu'elle seule reproduise l'affection dont elle dérive, comme les produits morveux peuvent seuls engendrer la morve, comme le pus syphilitique peut seul donner la vérole.

Sur ce point, plus peut-être que sur le fait lui-même de l'inoculabilité, les opinions des auteurs ont été très partagées; et se basant sur des résultats absolument contradictoires, les uns admettent que des produits organiques ou même inorganiques de nature diverse, peuvent reproduire toutes les lésions de la tuberculose ; les autres, au contraire, pensent que l'inoculation de ces produits étrangers n'amène que des lésions locales bien différentes de celles que détermine la matière tuberculeuse.

Établissons d'abord ce fait que la lésion à elle seule ne suffit pas toujours à caractériser une affection, mais qu'il faut tenir grand compte de ses causes, de son évolution, de ses diverses manifestations cliniques. Personne à coup sûr ne confond plus la variole avec l'ecthyma, bien qu'il y ait une ressemblance des plus évidentes entre les altérations cutanées que causent ces deux maladies.

Si donc, des expériences nombreuses prouvent que l'on peut

produire des lésions semblables au tubercule, par leur aspect extérieur et leur constitution anatomique même, en inoculant des substances étrangères à la tuberculose, il faudra rechercher dans un autre élément la caractéristique de chacune des affections ainsi produites.

Nous ne voulons pas nous arrêter ici à ces méprises grossières, auxquelles peut seul se laisser aller un observateur inattentif, aux lésions déterminées par divers helminthes dans les viscères du mouton, du porc, du chat, à ces corps oviformes du poumon du lapin, etc., toutes affections parasitaires que l'on observe dans un grand nombre d'espèces animales, qui peuvent à première vue présenter l'aspect de granulations tuberculeuses, mais qu'un examen microscopique suffit à distinguer du tubercule. Il n'y a là qu'une ressemblance bien imparfaite, de laquelle il n'est besoin que d'être averti pour éviter toute erreur.

Les expériences dont nous parlons ont une tout autre portée.

Dès les premières inoculations de M. Villemin, des recherches répétées de différentes manières ont montré que l'inoculation de produits non tuberculeux, de poussières inertes, de graines végétales, de produits septiques, introduits sous la peau, injectés dans la trachée ou dans les veines, déterminaient des lésions que l'examen le plus scrupuleux ne permettait pas de distinguer du vrai tubercule.

Longtemps avant, Cruveilhier et Lombard, dès 1826, avaient produit par l'injection de mercure dans les bronches des altérations analogues au tubercule et plus tard, M. Crocq, en 1856, avait publié un cas, dans lequel l'injection de chromate de plomb délayé dans de l'eau, avait donné lieu, dans les poumons du lapin en expérience, à des productions qui ne différaient pas comme structure anatomique du tubercule le plus légitime.

Mais c'est surtout après les recherches de M. Villemin, que les faits de ce genre se multiplièrent. Si nous laissons de côté

les expériences de Béhier (injection de graines dans les veines auriculaires d'un lapin) et celles de M. Damaschino (injection de graines végétales dans les veines jugulaires), faites dans des conditions toutes différentes des véritables inoculations, les premiers résultats restés célèbres furent ceux de Lebert et de Wyss (1). Opérant avec les produits pathologiques les plus variés, du pus de toute provenance (panaris, abcès lombaires, de la paroi abdominale, de la région sacrée, pus syphilitique, scrofuleux, caséeux), des produits d'inflammation aiguë ou chronique (diphthérie, pleurésie, eschares, abcès pyohémiques de la rate, tumeur blanche du genou, cirrhose du foie et des reins, foie lardacé, etc.), ils trouvèrent à l'autopsie, sur cinquante inoculations, onze fois des lésions tuberculeuses.

Il y avait là certes de quoi tenir singulièrement en échec la doctrine de la spécificité de la tuberculose; toutefois, il est à remarquer que sur ces onze cas, cinq étaient le résultat d'inoculations de pus scrofuleux et osseux et quatre étaient dus à l'inoculation de vaccin. Or nous savons combien les lésions tuberculeuses sont fréquentes dans les cas de scrofule et d'abcès osseux; et, d'autre part, les recherches de M. Toussaint ont démontré que le vaccin, pris sur un vaccinifère tuberculeux, peut contenir l'agent inoculable de la tuberculose. Nous pouvons donc émettre déjà un doute sur la nature non tuberculeuse des produits qui ont été inoculés. Restent deux cas, sur cinquante; tandis que sur vingt-quatre expériences avec de la matière franchement tuberculeuse, les mêmes auteurs avaient eu vingt-deux succès.

Plus tard, Simon et Sanderson, par l'inoculation de pus de toute nature sur le cochon d'Inde, ou par la simple application d'un séton en coton, Wilson Fox, après l'inoculation de muscle putréfié, de foie gras, de vaccin, de tissu rénal cirrhotique, déterminèrent également des lésions identiques au tubercule.

(1) Lebert et Wyss, *Virchow's Archiv.*, t. XL, 1867.

On en vint ainsi à conclure que c'était ou bien une affection nouvelle que l'on produisait ainsi, affection analogue par ses lésions, sa disposition, son évolution à la tuberculose humaine, ou bien que c'étaient là vraiment des tubercules ; mais alors, en raison de la variété des produits employés pour l'inoculation, il devenait impossible de trouver dans l'un d'eux la raison étiologique de l'infection. En effet, toute suppuration un peu prolongée devenant susceptible de provoquer le développement de la granulation tuberculeuse, l'idée de spécificité que l'on attribuait jusque-là à ce produit devait absolument disparaître.

En France, M. Colin déterminait la tuberculose en inoculant non seulement la granulation grise de l'homme et le tubercule crétacé de la vache, mais encore des tumeurs parasitaires remplies de strongles vivants ; et Empis voyait la généralisation tuberculeuse se produire chez les animaux qui échappaient à la septicémie, après l'inoculation de pus d'hépatisation grise, de péritonite puerpérale, de plaques de Peyer ulcérées par la fièvre typhoïde.

En Allemagne, Cohnheim et Fænckel, introduisant dans la cavité péritonéale toutes sortes de matières organiques et inorganiques, du cancer, du sarcome, du bleu d'aniline, du caoutchouc, du coton, de la charpie, etc., observaient également à l'autopsie des lésions manifestement tuberculeuses. Ce fut aussi le résultat auquel arrivait Hering, en répétant ces mêmes expériences.

Aussi Cohnheim fut-il amené à conclure avec Lebert que le point capital de ces expériences est le foyer de suppuration qui succède à l'introduction de ces corps étrangers ; le pus, par l'irritation qu'il détermine de proche en proche dans les tissus, devient le seul point de départ de l'évolution du processus tuberculeux (1).

(1) Cohnheim, *Virchow's Archiv.*, t. XLVII, 1869.

Mais les recherches les plus remarquables furent celles de Waldenbourg (1). Dans une première série, il pratiqua à des lapins des inoculations avec des matières tuberculeuses ou caséeuses conservées pendant plusieurs mois dans l'esprit-de-vin et presque toujours, plus souvent même qu'à l'état frais, la tuberculose fut la conséquence de ces inoculations. Dans une seconde série, ces mêmes substances conservées dans l'alcool furent traitées par l'acide nitrique concentré; une partie fut neutralisée par du carbonate de soude, puis dissoute dans de l'eau, et l'inoculation ne donna aucun résultat; mais une autre portion, lavée avec une solution étendue de ce sel, puis desséchée à 40 degrés Réaumur, fut inoculée à un hérisson et quelques semaines après on trouva une tuberculisation des ganglions lymphatiques. Ces mêmes substances, bouillies dans de l'eau, déterminèrent chez deux cabiais des lésions tuberculeuses du foie dans un cas, de la muqueuse intestinale et du mésentère dans l'autre. Dans une troisième série, c'est du muco-pus de pharyngite chronique altéré par l'alcool et le permanganate de potasse qu'il inocula; une tuberculisation généralisée s'ensuivit, et même le pus des animaux en expérience, inoculé à d'autres, donna lieu chez ceux-ci à des lésions identiques. Enfin les mêmes corps inorganiques qu'avait employés Cohnheim lui servirent pour une quatrième série, et cette fois encore des altérations tuberculeuses s'ensuivirent. La conclusion que Waldenbourg tirait de ces résultats, c'est que la présence d'un agent chimique ou organique n'est nullement nécessaire pour produire la tuberculose, mais qu'il faut des substances assez ténues ayant tout au plus le volume des leucocytes du sang. Ces fines particules, d'après lui, sortiraient des vaisseaux peut-être avec les globules blancs, dont l'issue est favorisée par l'irritation que déterminent ces corps étrangers,

(1) Waldenbourg, *Die Tuberculose*. Berlin, 1869.

et, pénétrant dans les tissus, y produiraient des inflammations limitées en foyer, dont le résultat serait la formation des nodules tuberculeux.

Deux années après la publication de ces recherches, MM. Papillon, Nicol et Laveran (1), à la suite d'une série d'expériences pratiquées sur des lapins avec des produits tuberculeux divers, du pus non tuberculeux, des fragments de poumon atteint de pneumonie caséeuse sans tubercule, étaient également amenés à penser que l'on réussit facilement chez le lapin et le cobaye à développer une maladie analogue à la tuberculose en leur injectant des produits tuberculeux, mais que le même résultat s'obtient par l'inoculation de produits non tuberculeux, ou même par la simple application d'un séton et, se rattachant à la doctrine de Bühl, ils expliquèrent cette tuberculose par la formation de foyers caséeux qui donnent lieu ensuite à l'envahissement des organes par le tubercule. C'est également à ce travail pyogénique déterminé par l'inoculation que M. Colin, en 1873, attribuait la plus grande part dans la production de la tuberculose expérimentale. Lui aussi était arrivé à déterminer du tubercule avec les matières animales les plus diverses, sang altéré, salive, muscle, etc., introduites dans le tissu cellulaire sous-cutané, chaque fois qu'il provoquait ainsi une suppuration locale assez abondante. Et M. Parrot, la même année, ayant obtenu quatre fois une tuberculisation plus ou moins étendue, en inoculant à sept cobayes des produits pyogéniques humains non tuberculeux (cirrhose, plaques de Peyer ulcérées, gangrène vulvaire), conclut dans le même sens, tout en admettant cependant que la matière tuberculeuse détermine le tubercule plus souvent et plus vite que les autres substances.

C'est à la même conclusion qu'aboutirent les travaux de Carpani (1874), de Schottelius (1878), de Talma (1879).

(1) Papillon, Nicol et Laveran, *Gaz. des hôp.*, 1871.

Plus récemment M. Brunet (1) émit, à la suite d'inoculations de matières étrangères autres que le tubercule, une opinion plus radicale encore. Sur dix-neuf lapins, dont sept avaient été inoculés avec du cancer, six avec du pus simple, et six avec de la matière tuberculeuse, quatorze étaient devenus tuberculeux. Or parmi ceux-ci s'en trouvaient six de ceux qui avaient reçu du cancer ; trois, du pus ; et cinq, du tubercule. Il en conclut que l'inoculation de produits cancéreux détermine la tuberculose aussi souvent que celle de la matière tuberculeuse elle-même ; que la substance inoculée n'exerce dans aucun cas aucune influence spécifique, et qu'elle agit surtout comme corps étranger, en déterminant une inflammation ambiante à laquelle lui semble due la tuberculose. Le pus, plus résorbable que les matières solides, produit une inflammation moins vive et par suite son inoculation détermine moins fréquemment la tuberculose.

Enfin, et dans un tout autre ordre d'idées, M. Martin (2), un des partisans les plus convaincus de la spécificité, a pu, par l'injection intraveineuse d'huile de croton diluée à des lapins, faire naître dans les sommets du poumon des nodules miliaires, dont la structure est absolument identique à celle d'une granulation tuberculeuse type.

Tout cela semble de nature à bien ébranler la doctrine de la spécificité de la tuberculose. Et cependant, si l'on parcourt tous ces résultats, il est un fait qui frappe tout d'abord, c'est que le nombre des cas de tuberculose provoquée par l'inoculation de produits non tuberculeux diminue d'année en année, et l'on ne saurait dire toutefois que les recherches sur la tuberculose expérimentale aient été dans ces derniers temps moins fréquentes qu'autrefois.

(1) Brunet, *Comptes rendus Acad. des sciences*, t. XCIII, 1881.
(2) H. Martin, *Archives de physiologie*, 1881.

Ne serait-ce pas déjà que les procédés opératoires se sont singulièrement améliorés et que les lésions banales, si faciles alors que l'on déterminait sur les animaux en expérience des traumatismes très étendus, deviennent plus rares à mesure que les précautions sont plus grandes ?

Parmi les auteurs dont nous venons de citer les travaux, il en est d'abord un certain nombre qui ne donnent que des renseignements bien insuffisants et sur le mode opératoire qu'ils ont suivi et sur les conditions dans lesquelles se trouvaient les animaux.

Nous avons déjà étudié les causes d'erreurs résultant de l'opération elle-même, et nous savons que les procédés employés par Sanderson, Cohnheim, dans ses premières recherches, Waldenbourg, Parrot, Papillon étaient bien défectueuses et différaient trop de celui de M. Villemin pour que les résultats obtenus fussent bien comparables.

En présence des morts fréquentes et prématurées, à la suite d'érysipèle, de pyohémie, n'est-il pas logique d'admettre que fort souvent c'est à des lésions toutes différentes, à des altérations septicémiques ou pyohémiques que succombaient même les sujets qui survivaient un certain temps, bien plus qu'à une tuberculose véritable?

D'ailleurs, en admettant même qu'un examen microscopique attentif ait été pratiqué, et que dans certains de ces cas, on ait eu affaire à de vrais tubercules, est-on bien sûr qu'il n'y ait pas eu inoculation accidentelle de produits tuberculeux, alors que l'on pensait n'inoculer que des substances étrangères? Les recherches que M. Chauveau communiquait il y a quelques années au Congrès de Lille montrent qu'il suffit d'une quantité bien faible de matière tuberculeuse pour déterminer l'infection ; or ne s'est-on pas servi, dans les expériences précédentes, d'instruments d'une propreté douteuse, encore maculés par une quantité, si infime qu'elle fût, de tubercule employé

pour une opération précédente? Dans d'autres cas, a-t-on pris, pour éviter une contamination possible entre les animaux devenus tuberculeux à la suite de l'inoculation de matière tuberculeuse et ceux qui ont reçu des produits d'autre nature, toutes les précautions possibles? Ainsi que le fait remarquer M. Raymond, Wilson Fox a bien séparé par crainte de contagion les animaux témoins de ceux qu'il avait opérés, mais il ne dit pas s'il a séparé aussi par catégories les animaux inoculés de diverses manières. Certains auteurs ne font même aucune mention de tous ces détails, minutieux peut-être, mais dont dépend souvent le succès d'une expérience.

Au contraire, les expérimentateurs qui ont suivi les préceptes de M. Villemin n'ont en général pas réussi avec les produits non tuberculeux. M. Villemin, en agissant avec diverses substances étrangères, comme il le faisait dans ses inoculations de matière tuberculeuse, se servant toujours de produits frais, de pus non altéré, n'en employant qu'une minime parcelle, cherchant à intéresser le moins possible les tissus, a complètement échoué. Bernhardt, en suivant son procédé d'injections intrapéritonéales, a bien obtenu avec du pus cancéreux, de la bouillie sarcomateuse ou des particules indifférentes, quelques tubercules dans le péritoine, mais jamais une tuberculose généralisée, comme dans le cas d'inoculation de matière tuberculeuse. Frænckel lui-même, quand il voulut répéter ses premières recherches en se plaçant dans de meilleures conditions, ne put plus déterminer la tuberculose aussi facilement qu'il y était arrivé tout d'abord. Klebs n'y a jamais réussi non plus, ni Bollinger, qui déclare que quel que fût l'animal en expérience, quelle que fût la substance injectée, cancer, sarcome, pus, sécrétion bronchique, échinocoques, parcelles de cadavre, etc., jamais il n'a obtenu de tubercules, tandis qu'il les produisait toujours avec la matière tuberculeuse.

Schüller arrive même avec le pansement de Lister à éviter

toute réaction locale, en employant des substances organiques fraîches; et pour ne plus ajouter qu'un seul exemple, parmi beaucoup d'autres, MM. Dieulafoy et Krishaber, sur dix singes inoculés avec du pus phlegmoneux, n'en ont perdu qu'un seul de tuberculose, et encore chez celui-ci l'affection n'était-elle pas indépendante de l'inoculation?

Nous voyons donc qu'en dehors des cas où l'on se base sur de simples caractères extérieurs, sans faire aucun examen microscopique, pour parler d'identité avec le vrai tubercule, il suffit de se reporter à certaines des conditions expérimentales dans lesquelles se sont placés quelques auteurs, pour se convaincre qu'il s'agit, dans un grand nombre de faits, de lésions toutes différentes. Si l'injection dans les veines de pus plus ou moins altéré, l'inoculation de produits putréfiés détermine la tuberculose et non l'infection purulente ou putride, que deviennent donc la pyohémie, la septicémie? Il faudrait renoncer à trouver jamais ces grands processus morbides, ou les identifier avec la tuberculose. Aucune de ces deux solutions ne doit nous arrêter.

Ces critiques cependant ne s'adressent qu'à certains faits, et nous admettons parfaitement qu'il existe des lésions non tuberculeuses qui ont avec le vrai tubercule les analogies les plus complètes. M. Martin (1), en effet, a pu reproduire par une irritation inflammatoire des artérioles pulmonaires, par l'injection dans la veine jugulaire droite d'un centimètre cube d'huile de croton diluée au deux-centième, des nodules miliaires présentant une structure identique à celle d'une granulation tuberculeuse type. Zone centrale formée par une masse caséeuse, tantôt granuleuse, tantôt cellulaire et infiltrée de graisse; zone moyenne, constituée par des cellules épithélioïdes dont les noyaux se colorent par le picro-carminate avec plus ou moins

(1) H. Martin, *Archives de physiologie*, 1880.

d'intensité; zone périphérique avec trois ou quatre cellules géantes environnées de cellules embryonnaires et épithélioïdes; le tout plongé dans une dernière zone d'étendue variable de pneumonie catarrhale; rien n'y manquait.

C'est donc là un fait qu'il faut admettre, et il serait puéril désormais de récriminer sur des questions secondaires de nombre et de fréquence.

Mais de cette similitude dans les lésions, est-on en droit de conclure que l'on a déterminé ainsi la tuberculose? Il n'est aucun clinicien qui se rangerait à cet avis. Pour que cette conclusion fût légitime, il faudrait admettre que le tubercule est tout dans la tuberculose, qu'il possède une structure anatomique qui lui est propre, qu'il contient un élément que l'on ne rencontre dans aucune autre production morbide, un criterium certain qui permette de le reconnaître et de le distinguer parmi toutes les lésions analogues.

Or cette spécificité anatomique du tubercule, qui fut longtemps l'opinion prédominante, qui en faisait une véritable tumeur comparable au cancer et aux autres tumeurs malignes, ne saurait plus être admise aujourd'hui. « Que les lésions de la tuberculose soient inflammatoires, cela ne semble faire aucun doute : qu'on considère cette affection dans ses formes ordinaires caséo-ulcéreuses ou dans ses formes plus rares, fibreuses, l'allure générale de la maladie est celle d'une inflammation plutôt que celle d'une tumeur. Ce qui caractérise la tumeur, c'est sa tendance à persister et à s'accroître, son extension indéfinie de proche en proche; ce qui caractérise au contraire l'inflammation, c'est, dans les formes aiguës, la tendance à la destruction, à l'ulcération des tissus envahis; c'est, dans les formes chroniques, l'augmentation de la trame fibreuse, la sclérose; les lésions tuberculeuses, essentiellement destructives dans les formes caséeuses, aboutissant à la sclérose dans

les formes lentes, ont donc toute l'allure des lésions inflammatoires (1) » (Du Castel).

Que nous prenions le tubercule dans chacun de ses éléments ou que nous l'envisagions dans son ensemble, nous n'y voyons rien de spécifique. Que trouvons-nous, en effet, dans le tubercule? des cellules embryonnaires ou lymphatiques, provenant soit des vaisseaux sanguins ou lymphatiques par diapédèse, soit de la prolifération des éléments endothéliaux ou épithéliaux ou des cellules plates du tissu conjonctif; ce ne sont pas là des éléments caractéristiques. Seraient-ce les cellules géantes? Mais ces cellules qui, après leur description par Langhans, avaient été considérées par nombre d'auteurs comme si typiques du tubercule, que Köster, Friedlænder, Schuppel, n'hésitèrent pas à ranger sous le nom de tubercule toutes les lésions où on les rencontre, ces cellules s'observent dans une foule de cas étrangers à la tuberculose, dans les gommes de la syphilis, dans les ulcères de la lèpre, dans les cavités médullaires de l'os normal ou altéré; Heidenhain les a trouvées autour de corps étrangers introduits dans l'abdomen d'animaux, Ziegler, dans l'espace capillaire compris entre deux lames de verre qu'il laissait à demeure dans le tissu cellulaire sous-cutané, et Weiss, autour de cheveux et de fils de coton introduits sous la peau; partout en un mot où se faisait un processus inflammatoire.

Cette caractéristique se trouve-t-elle dans le follicule tuberculeux auquel on avait attaché, il y a quelques années, une si grande importance? Mais toutes les phlegmasies à marche lente peuvent présenter des éléments semblables. Elle ne se trouve pas davantage dans la caséification ni dans la dégénérescence vitreuse, car elles manquent dans certains tubercules fibreux, et on les observe dans le lupus, la morve, la syphilis; ni

(1) Du Castel, *France médicale*, 1882.

dans les taches laiteuses qui, d'après M. Kiener, marquent le premier stade de l'évolution du tubercule dans les séreuses, puisqu'il a retrouvé des altérations toutes semblables au début des nodules morveux et qu'on doit les rencontrer dans toute irritation pathologique dont les produits sont constitués par des nodules vasculaires.

Si donc aucun de ces éléments ne leur appartient en propre, c'est que la définition anatomique ne suffit plus, ainsi que le disait Cohnheim (1), ni au tubercule ni à la tuberculose. C'est là, du reste, la conclusion à laquelle arrivent tous ceux qui dans ces dernières années se sont occupés de cette question. M. Martin (2) avoue que le microscope à lui seul ne suffit pas à la résoudre ; van Peski (3) déclare que la forme anatomique du tubercule n'est pas spécifique, mais inflammatoire ; et M. Kiener (4) termine ainsi son important travail sur la tuberculose dans les séreuses : « Nous touchons ainsi du doigt l'erreur des auteurs qui, réduisant la notion anatomique du tubercule à celle d'un tissu de granulation à cellules géantes, ont été menés à élargir le domaine de la tuberculose au delà de toute limite acceptable par la pathologie traditionnelle, ou même à la nier complètement comme maladie distincte. »

Il fallait donc, pour maintenir la doctrine de la spécificité, trouver ailleurs un élément caractéristique.

On avait recherché d'abord dans l'extension du processus tuberculeux une différence tranchée entre les inoculations de matière tuberculeuse et celles de produits étrangers. M. Martin (5), qui par ses importantes recherches, a tant contribué à faire avancer la question de la tuberculose expérimentale,

(1) Cohnheim, *La tuberculose considérée au point de vue de la doctrine de l'infection*, trad. de Musgrave Clay. Paris, 1882.

(2) Martin, *Arch. de physiologie*, 1880.

(3) Van Peski, *Études historiques sur la tuberculose pulmon.*, 1880.

(4) Kiener, *Arch. de physiol.*, 1880.

(5) Martin, *Archives de physiologie*, 1881.

n'avait jamais réussi, chez les animaux auxquels il avait injecté des substances irritantes (poudre de vermillon, de charbon, de lycopode, etc.), à produire des lésions généralisées, quel que fût l'organe qu'il avait irrité. Même si, dans l'espoir d'une généralisation, il employait des doses trop fortes d'agent irritant, non seulement il échouait, mais les néoplasies pathologiques perdaient leurs caractères spéciaux, leurs analogies anatomiques avec le tubercule, et il n'obtenait plus localement que des lésions inflammatoires banales à tendance suppurative. Au contraire, quand il se servait de matière tuberculeuse, il trouvait des altérations dans la plupart des organes.

Cette tendance à la généralisation, qui résulte effectivement de l'étude des inoculations avec du tubercule, n'est cependant pas absolue ; nous avons dit déjà que dans certains cas, pour des raisons dont la nature intime nous échappe, la tuberculose ainsi produite reste elle-même localisée, soit au point même d'inoculation, soit aux organes les plus rapprochés.

Mais ce qui distingue d'une façon absolue le tubercule de cause banale du tubercule véritable, c'est l'inoculabilité de ce dernier.

C'est là un caractère qui, s'il avait frappé déjà d'autres observateurs, a été surtout mis en lumière par les derniers travaux de M. Martin. M. Villemin (1) déjà avait reproduit une tuberculisation miliaire généralisée, en injectant à deux lapins du tubercule provenant d'un autre lapin inoculé avec du tubercule de poumon humain; et dans deux autres expériences, allant jusqu'à la troisième série, il obtint également une tuberculisation généralisée des plus marquées. Dans un autre cas, recherchant si, à l'exemple des autres maladies virulentes, l'agent infectieux de la tuberculose se reproduit au point d'inoculation, il injecte,

(1) Villemin, *Études sur la tuberculose*. Paris, 1868.

à deux lapins, de la matière caséeuse exprimée d'un tubercule développé au lieu d'inoculation sur un animal vivant et inoculé lui-même vingt jours auparavant; il obtint chez un des lapins une tuberculose pulmonaire seulement, chez l'autre, une tuberculisation du poumon, du péritoine, de la rate, des ganglions mésentériques.

M. Colin (1), dans les deux autopsies que nous avons citées en étudiant les résultats de l'expérimentation, s'était servi également, pour l'inoculation, de tubercule provenant de la muqueuse intestinale et des ganglions mésentériques d'un autre lapin, et avait obtenu, comme il le dit lui-même, une véritable diathèse tuberculeuse. Mais il s'arrêta à la seconde série.

Plus tard, M. Toussaint (2), dans des expériences dont nous avons également déjà parlé, reproduit la tuberculose sur des porcs à l'aide de tubercule pris sur un autre animal inoculé. Mais il poussa plus loin la réinoculation (3), et il trouva que la tuberculose vraie, qu'elle soit prise sur l'homme, la vache, le porc ou le lapin, se reproduit en séries indéfinies, constamment avec des caractères absolument identiques et qu'en passant d'un animal à un autre, son action, loin de s'affaiblir, semble devenir plus rapide et plus énergique. Tandis qu'au début de ces recherches, il fallait à la tuberculose quatre à cinq mois pour tuer un lapin ou un porc, avec des produits de cinquième série, deux mois suffisent; et ainsi, un animal inoculé avec du tubercule de la série précédente, meurt souvent avant ceux de cette série.

Signalons encore un fait très intéressant qui ressort des résultats d'inoculations en séries, faites tout récemment par MM. Capitan et Charrin, et qu'ils nous ont obligeamment communiqués.

(1) Colin, *Bull. Acad. de méd.*, 1879.

(2) Toussaint, *Comptes rendus Acad. sciences,* 20 mars 1880.

(3) Toussaint, *ibid.*, 1881.

Le 27 septembre 1882, ces expérimentateurs prennent des granulations tuberculeuses sur le poumon d'un malade, ayant succombé dans le service de M. le professeur Lasègue à une tuberculose chronique; ces granulations sont concassées dans une capsule flambée avec 2 centimètres cubes d'eau distillée bouillie. Ils prennent en partie l'eau qui surnage en l'aspirant dans un tube terminé capillairement et purifié à 160 degrés et en inoculent le contenu, un demi-centimètre cube, dans le péritoine de deux cobayes, 1 et 2; la peau ayant été préalablement incisée, ils perforent le tissu cellulaire et le péritoine avec l'extrémité capillaire du tube.

Ces deux cobayes meurent après un mois, six semaines, avec des lésions tuberculeuses très nettes, histologiquement constatées, du péritoine, de l'intestin, du foie, de la rate, du poumon. La rate est, chez les deux, un peu plus grosse qu'à l'état normal. Des tubercules du n° 1 servent à inoculer, par le même procédé, deux autres cobayes, 3 et 4. Les résultats sont tout aussi positifs : chez l'un, la rate n'a pas été pesée; sur le second, bien qu'il n'y eût que quelques granulations dans cet organe, son poids s'élevait à 4^{gr},7, le poids moyen normal de la rate d'un cobaye étant de 1 gramme environ.

Toujours en suivant le même procédé, ils inoculent à deux cobayes, 5 et 6, du tubercule du n° 4. Mêmes résultats de tuberculisation. Chez le cobaye 5, la rate ne présente que quelques granulations très rares et pèse 9^{gr}.92; celle du n° 6 qui ne contient que 5 ou 6 granulations, pèse 8^{gr},12.

Cette augmentation de volume de la rate, à mesure que l'on avance dans la série, est un fait nouveau, qui n'a pas été signalé, que nous sachions, par les auteurs; et qui, s'il se confirme, rapproche, une fois de plus, la tuberculose des processus infectieux.

Mais ces recherches faites le plus souvent dans un autre but, en montrant que le tubercule est réinoculable, ne prouvaient

pas que le pseudo-tubercule ne le fût pas aussi; or c'est là précisément le point important que les expériences de M. Martin (1) sont venues établir.

Après avoir montré que les poudres de lycopode, de cantharides, etc., déterminent des « inflammations dont les produits pathologiques peuvent avoir une ressemblance anatomique telle avec le tubercule légitime, c'est-à-dire né du tubercule, que toute distinction basée sur l'emploi du microscope est actuellement impossible, » il établit trois séries d'expériences.

Dans une première série, il injecte à un cobaye adulte, quatre seringues de Pravaz d'eau additionnée d'une forte quantité de poivre de Cayenne. Quinze jours après, il trouve à l'autopsie un gros nodule caséeux entre les muscles de la paroi abdominale. La matière contenue dans ce nodule est délayée dans trois seringues d'eau et injectée dans la cavité péritonéale d'un deuxième cobaye. Quarante-huit jours après, l'animal, en bonne santé, est sacrifié et on ne trouve ni trace de la piqûre, ni altération d'aucun organe. Un ganglion mésentérique un peu plus volumineux que les autres est broyé cependant avec quelques centimètres cubes d'eau et injecté dans le péritoine d'un troisième cobaye, et, trois mois après, la santé de ce dernier est excellente.

Dans une deuxième série, il injecte dans le péritoine d'un cobaye, trois seringues d'eau additionnée d'une forte pincée de poudre de cantharides, et dix-huit jours après, il trouve un gros kyste caséeux de la paroi abdominale et quelques nodules pseudo-tuberculeux à la surface du péritoine. Tous les viscères étaient sains. Un des nodules, écrasé dans quelques centimètres cubes d'eau distillée, est injecté dans l'abdomen d'un deuxième cobaye et, trente-neuf jours après, l'autopsie de celui-ci reste absolument négative.

(1) Martin, *Archives de physiol.*, 1881.

Pour une troisième série, il se sert d'une forte quantité d'eau et de poudre de lycopode, qu'il injecte dans le péritoine d'un fort cobaye. Quarante-sept jours après, l'animal, très bien portant, est sacrifié et l'on trouve dans la paroi abdominale un gros nodule caséeux à son centre, fibreux à la périphérie. Il est inoculé avec toutes les précautions possibles dans le péritoine d'un deuxième cobaye; dix-huit jours après, aucune altération ne s'était produite.

Si l'on compare ces résultats avec les inoculations en séries de produits tuberculeux légitimes, qui déterminent au contraire, quel que soit le terme de la série, des lésions étendues, et peut-être augmentent de virulence à mesure qu'ils passent d'un organisme à un autre, on est bien obligé d'admettre avec M. Martin, que les corps étrangers ne déterminent que des lésions qui, malgré leur ressemblance anatomique, sont bien différentes du vrai tubercule.

Ainsi se trouvait rétablie la spécificité de la tuberculose, à condition de substituer la notion de spécificité causale à celle de spécificité anatomique. Ce n'est plus parce qu'on a réussi à produire du tubercule que l'on a déterminé la tuberculose, mais parce que les tubercules ainsi produits provenaient eux-mêmes de matières tuberculeuses.

Si l'on admet ces conclusions, on arrive à voir sous un nouveau jour cette question si importante des tuberculoses locales, qui a été si débattue dans ces dernières années. Sans doute, les adénites caséeuses, les abcès froids, les nodules de lupus, les fongosités des synovites articulaires peuvent présenter un tissu de granulations dont la ressemblance anatomique avec le vrai tubercule est complète, mais elles ne devront pour cela être rattachées à la tuberculose que si ces produits se montrent infectieux et généralisables chez le malade ou chez une série d'animaux auxquels on les aura inoculés. Là encore les résultats

de la pathologie expérimentale seront le criterium de la nature tuberculeuse ou non de ces lésions.

Bien plus, des produits anatomiques aussi dissemblables que le caséum tuberculeux d'une part, et la granulation grise de l'autre, devront être rapportés à une seule et même maladie puisque inoculés, ils reproduisent la tuberculose. L'expérimentation ne fait que confirmer les idées de Laennec.

A cette doctrine de la spécificité étiologique, de l'infectiosité de la tuberculose, on a opposé des arguments tirés de l'observation clinique. On a invoqué l'influence de l'hérédité, de l'âge sur la fréquence, la localisation, la forme de la tuberculose ; on a objecté les allures de la tuberculose spontanée de l'homme si différentes habituellement de celles des maladies spécifiques et infectieuses. Et cependant « est-ce que vraiment l'idée de l'infectiosité de la tuberculose ne s'impose pas à l'esprit dans ces cas de tuberculose miliaire aiguë où l'organisme est frappé tout entier par une infection aiguë et générale dont les manifestations éclatent le long de tous les vaisseaux, méningés, péritonéaux, pulmonaires?... Est-ce que ce caractère d'infectiosité de la phthisie n'apparaît pas visiblement encore dans tous ces cas de tuberculose qui, après un temps plus ou moins long de localisation, déterminent de véritables infections secondaires, donnent lieu à une généralisation aiguë (phthisie vulgaire, terminée par granulie) (1)? » Et n'est-ce pas ainsi que se termine habituellement la phthisie, quelle qu'ait été sa localisation primitive? D'ailleurs les cas mêmes où la maladie reste cantonnée dans un organe trouvent, avec la doctrine de l'infection, une explication au moins aussi facile qu'avec l'ancienne hypothèse de la diathèse tuberculeuse. Les expériences des inoculateurs nous ont appris l'influence de la porte d'entrée sur les localisations primitives des lésions, et dès lors nous com-

(1) Bouchard, *Leçons sur les maladies infectieuses*. (*Revue de médecine*, 1881).

prenons pourquoi la maladie débute plus souvent par les poumons chez l'adulte, par l'abdomen chez l'enfant. Elles nous expliquent aussi d'autres localisations plus bizarres, méningée, articulaire, osseuse; et nous n'avons qu'à rappeler les expériences de Schüller, pour montrer combien un traumatisme, une lésion quelconque, qui fait d'un point de l'organisme un *locus minoris resistentiæ,* influe sur le développement local du processus tuberculeux. Quant à l'objection d'après laquelle la phthisie qui est héréditaire, ne saurait être virulente, elle n'est pas moins attaquable. Il est en effet des maladies virulentes héréditaires, la syphilis par exemple; et si, dans cette dernière affection, l'agent infectieux exerce le plus souvent son action sur le produit de la conception dès la vie intra-utérine, ou dès les premiers jours qui suivent la naissance, il est des cas aussi où il ne se manifeste qu'après une période latente de plusieurs années. Ce qui est la règle pour la syphilis devient l'exception pour la tuberculose et réciproquement. Si au contraire on ne voit dans l'hérédité de la tuberculose qu'une question de prédisposition morbide, il est facile de concevoir que des parents faibles, débilités donneront naissance à des enfants dont la résistance est diminuée et qui seront plus aptes à subir les atteintes d'une infection extérieure : la prédisposition, quelque accentuée qu'elle soit, ne suffira pas à elle seule ; il faudra, pour que la tuberculose éclate, l'intervention d'un élément indispensable, du virus tuberculeux.

Mais la spécificité, la virulence, l'infectiosité de la tuberculose admise, une nouvelle question se posait : quelle est, parmi les produits tuberculeux inoculés, la partie véritablement active, quel est le virus qui, à lui seul, suffit à la généralisation et à l'infection ?

CHAPITRE IV

DU VIRUS TUBERCULEUX

C'était là le point capital de la question. La démonstration directe de ce virus devait, en effet, détruire toutes les objections et donner la preuve la plus complète de la doctrine de l'infectiosité. Le jour, disait M. Faisans, en terminant une importante revue critique sur la tuberculose expérimentale, où ce virus aura été isolé, cultivé, et qu'avec lui on aura refait du tubercule, « ce jour-là, la doctrine nouvelle cessera de compter des adversaires, et on ne songera plus qu'à trouver les moyens de lutter contre ce terrible fléau ». Aussi dans ces dernières années s'occupa-t-on surtout de rechercher cet agent de la virulence.

Les premières expériences de M. Villemin et celles d'un grand nombre d'expérimentateurs qui l'ont suivi, commençaient déjà à circonscrire les limites du problème. Elles montraient, en effet, que l'on peut reproduire la tuberculose en inoculant non seulement la granulation grise, mais le pus caséeux, les crachats, le sang même des phthisiques. Le virus ne réside donc pas exclusivement dans une forme quelconque de la matière tuberculeuse, mais se rencontre dans ses divers produits.

Puis les expériences de M. Chauveau, qui, en faisant ingérer des masses tuberculeuses à des animaux dont la muqueuse intestinale était intacte, déterminait chez eux une infection géné-

ralisée, prouvaient que ce virus peut passer à travers les muqueuses saines et qu'il résiste à l'action des sucs digestifs.

Plus tard, les résultats positifs produits par l'inoculation de salive et de mucus nasal, de vaccin développé sur une vache tuberculeuse, indiquèrent qu'il est répandu chez les phthisiques dans tous les liquides de l'économie.

Une autre expérience de M. Chauveau est plus concluante : il broie des produits tuberculeux dans de l'eau et filtre de façon à ce que le liquide filtré soit aussi clair que possible. Il injecte alors à des animaux de même espèce, dans le tissu conjonctif sous-cutané, le liquide non filtré, à d'autres, le liquide filtré. Or, tandis que chez les premiers il détermine toujours une tuberculose généralisée, les seconds lui donnent des résultats variables. Si on n'inocule qu'une petite quantité de liquide, on a beaucoup de chances de la voir complètement inactive, si au contraire la quantité de liquide injectée est tant soit peu considérable, quelques éléments solides granuliformes qui sont toujours en suspension dans ce liquide, quelque précaution qu'on ait prise pour la filtration, peuvent s'y trouver mêlés et donner naissance au processus spécifique. « Ce sont donc, dit-il, ces granulations insignifiantes, imperceptibles même sous le microscope, inertes en apparence, mais douées en réalité d'une virulence singulière, qui vont provoquer dans les tissus la poussée tuberculeuse. »

Schüller, Bogolowski, Toussaint, Fehleisen étaient arrivés à peu près au même résultat.

Jusque-là cependant, rien qui pût faire préjuger de la nature même du virus ; aussi Cohnheim, il y a deux années à peine, pouvait-il dire avec un véritable découragement : « Si nous connaissions seulement la nature, je dirais volontiers l'espèce u virus tuberculeux, nous aurions un point de départ, mais sur cette question fondamentale, on ne sait rien, jusqu'à ce jour, absolument rien. »

Aujourd'hui que la doctrine parasitaire des maladies infectieuses a fait sous la puissante impulsion de M. Pasteur de si rapides progrès, les partisans de la spécificité du tubercule étaient naturellement amenés à rechercher dans un contagium virum, dans un microbe spécial, le secret de son inoculabilité.

Bühl déjà, en 1873, avait émis l'hypothèse qu'il fallait chercher la cause prochaine de la tuberculose dans des bactéries, logées probablement au sein des foyers caséeux, et Klebs, deux années plus tard, se rallia à cette opinion d'un contage parasitaire.

Les premières recherches dans ce sens ne furent cependant pas heureuses. Wolff (1) le rechercha en vain dans les tubercules de l'homme, et ses inoculations sur des lapins avec des liquides contenant les diverses bactéries connues, restèrent sans résultat. Mais c'était là une méthode évidemment défectueuse, et eût-il réussi à démontrer la présence d'un microbe dans le tissu tuberculeux, cette découverte n'aurait eu aucune valeur. En effet, la démonstration de la nature parasitaire d'une affection ne peut être faite que si l'on arrive à démontrer l'existence du microbe dans tous les cas, que si le nombre et la distribution de ce microbe, dans l'organisme, expliquent tous les processus pathologiques, et que si l'on arrive à assigner à ce parasite des propriétés spéciales qui le caractérisent suffisamment (Koch). Et alors même que toutes ces conditions sont remplies, on est encore en droit de se demander si le microbe découvert est véritablement cause de l'affection ou s'il n'en est qu'un élément accessoire.

Pour répondre à cela, il n'y a évidemment qu'une marche à suivre, c'est de reproduire directement la maladie par ce microbe et rien que par lui ; il faut donc l'isoler, le débarrasser de

(1) Wolff, *Wirchow's Archiv.*, t. LXVII, 1876.

toutes les impuretés par le procédé des cultures, et l'inoculer ensuite.

C'est ce que fit Klebs, le premier, en 1877 (1). Il se servit comme terrain de culture d'albumine de l'œuf contenue dans des vases préalablement purifiés et préservés contre l'introduction de poussières extérieures. Il y place une petite quantité d'un produit caséeux et après un certain temps il y trouve de nombreux amas de granulations mobiles et de petits bâtonnets très courts, qu'il cultive dans de nouveaux terrains albumineux. Même après plusieurs générations successives, il en injecte une certaine quantité dans le péritoine de chats, et détermine ainsi une tuberculose des plus marquées.

Il recherche ensuite les mêmes organismes dans des tubercules frais et y trouve, à côté des éléments cellulaires, de nombreuses granulations mobiles dont les unes lui semblent des corpuscules graisseux à mouvements communiqués, les autres des organismes vivants à mouvements actifs. Ceux-ci sont très petits, sphériques, de deux dix-millièmes de millimètre de diamètre environ.

Les tubercules miliaires lui paraissent surtout constitués par ces fines granulations qu'il ne rencontre ni dans les cellules avoisinantes ni au pourtour des vaisseaux.

Mais à côté de ces éléments qu'il cultive dans l'albumine, il en retrouve d'autres, petits bâtonnets courts et grêles de deux millièmes de millimètre de longueur, également très mobiles. Ces bâtonnets lui semblent formés par les premiers organismes accouplés à deux ou trois. Ce microorganisme, ce *monas tuberculosum* est pour lui le porteur du poison, la cause des processus tuberculeux.

Les recherches de son élève Reinstadler (2) vinrent confirmer en tous points les travaux du maître.

(1) Klebs, *Ueber Tuberculose*. (*Prag med. Wochensch.*, nos 42 et 43, 1877).
(2) Reinstadler, *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.*, 1879.

Au lieu de se servir, ainsi que l'avait fait Klebs, d'albumine de l'œuf, comme terrain de culture, Reinstadler emploie la solution de Bergmann ainsi composée : Eau distillée, 100 ; sucre candi, 10 ; acétate d'ammoniaque, 1,0 ; phosphate de potasse, 0,5. Il prend une portion de poumon tuberculeux, bien farcie de tubercules, en broie une partie dans un mortier avec du sable fin surchauffé, coupe l'autre avec des ciseaux en parcelles très fines ; il y ajoute un peu de la solution de Bergmann, préalablement bouillie, et filtre. Prenant ensuite des verres à réactifs, dans lesquels il a fait bouillir successivement de l'acide nitrique et de l'acide sulfurique, qu'il a rincés ensuite avec de l'alcool absolu et fermés avec un tampon d'ouate phéniquée, il y introduit avec de nouvelles précautions des plus minutieuses pour éviter le développement des moisissures, 30 centimètres cubes de solution de Bergmann, puis le résultat de la filtration. Il prépare ainsi trois verres, l'un contenant trois gouttes, l'autre deux, le troisième, une goutte seulement du liquide à cultiver, et laisse séjourner à une température constante de 30 degrés C. Après trois ou quatre jours, on observe dans les trois verres un trouble très apparent. Avec le liquide ainsi obtenu, il fait de la même façon une seconde culture, et après trois jours, il y trouve : avec un grossissement de 450 diamètres, des granulations sphériques, à peine visibles, d'ordinaire isolées, parfois accouplées deux à deux. Elles sont beaucoup plus petites que les bactéries du sang putréfié. A un grossissement de 800 à 1200 diamètres, elles apparaissent extrêmement mobiles. Il en fait une troisième culture, et alors toute substance étrangère étant éliminée, il commence ses inoculations. En même temps, et dans un but de contrôle, il pratique des inoculations directes, avec des crachats de phthisiques, de la bouillie de farine, de lait, et d'encre de Chine diluée, qui, pour le dire immédiatement, restèrent sans résultat. Ses premières inoculations avec des liquides de culture ne furent pas heureuses ; soit

que la quantité injectée fût trop considérable, soit que les animaux fussent trop jeunes, la mort survenait dès les premiers jours. Mais il réussit mieux en se servant d'animaux plus âgés; cinquante expériences lui donnèrent des résultats positifs; les lapins ou les chiens, sacrifiés après un temps plus ou moins long, ou morts entre vingt jours et trois mois, présentèrent tous des tubercules miliaires dans un grand nombre d'organes. Dans tous ces cas, Reinstadler trouvait, à un fort grossissement, au milieu des éléments cellulaires, de petites granulations rondes, réfringentes, analogues à celles qui existaient dans les liquides de culture, analogues aussi à celles que Klebs avait décrites, mais immobiles. Cependant, comme la culture ne contenait absolument aucun corps étrangers à la monade tuberculeuse, il se crut autorisé à admettre que ces microorganismes constituent le principe infectieux de la tuberculose.

Tous ces faits furent confirmés par Schüller (1) qui, avec son procédé d'inoculation, retrouve les mêmes microorganismes dans tous les foyers tuberculeux, dans les articulations sur lesquelles il avait pratiqué des traumatismes.

On pouvait reprocher à ces expériences de n'être ni assez nombreuses, ni assez variées et surtout de ne pas porter sur des cultures poussées assez loin. Mais ce qui surtout permettait de douter de la spécificité de ces granulations, c'est, ainsi que Schüller l'avoue lui-même, que les premières cultures étaient beaucoup plus actives que les suivantes, de même que les cultures pratiquées non plus avec le liquide filtré, provenant de matières en bouillie, mais avec des portions de poumons tuberculeux découpées en fines parcelles. Une expérience très importante de Deutschmann (2) prouvait, du reste, que l'on n'avait pas découvert la véritable cause de l'infection. Si on laisse

(1) Schüller, *loc. cit.*

(2) Deutschmann, *Centralblatt f. med. Wiss.*, n° 18, 1881.

déposer pendant deux ou trois jours du pus tuberculeux dans un vase bien propre et bouché à la ouate, on voit se séparer deux couches : la supérieure, formée de sérum transparent, l'inférieure, de pus plus ou moins épais, jaunâtre. Le sérum peut, quand on a attendu assez longtemps, être absolument privé d'éléments cellulaires ; mais on y trouve, ainsi que dans la couche inférieure, une foule de petits éléments mobiles (monade de Klebs, Reinstadler, Schüller). Or, en injectant le sérum dans la chambre antérieure de huit lapins, ce sérum se résorbe, mais malgré d'innombrables monades on ne voit survenir aucune infection tuberculeuse. Au contraire, l'inoculation du dépôt détermine, après le temps d'incubation habituel, une tuberculose irienne, qui se généralise plus tard ; et le liquide de la chambre antérieure de ces lapins inoculés avec le dépôt, détermine également l'infection tuberculeuse, mais à condition que ce liquide contienne des produits de désagrégation des tubercules iriens ; dans le cas contraire, l'inoculation échoue.

Il en conclut : ou bien que ces micrococcus n'ont aucune relation avec l'infection tuberculeuse ; ou bien qu'ils sont les vecteurs du virus tuberculeux, mais à condition qu'ils se développent dans un terrain approprié, comme le dépôt du pus tuberculeux ; ou bien que dans les cas où l'inoculation a échoué, ils sont tombés sur un organisme dont les conditions de résistance vitale étaient telles qu'ils y ont perdu toute leur nocuité.

Ces conclusions étaient très sages ; mais la première hypothèse, à savoir, que les monades ne sont qu'un élément contingent et accessoire, était évidemment la plus probable.

En France, M. Toussaint reprit ces expériences et arriva à des conclusions un peu différentes de celles de Klebs (1).

(1) Toussaint, *Comptes rendus Acad. des sciences*, 16 août 1881.

Il se servait de sérum du sang d'une vache tuberculeuse, qu'il introduisait dans des tubes de Pasteur contenant du bouillon de porc ou de lapin légèrement alcalin. Après quelques jours, il y trouvait des granulations très petites, simples, géminées ou réunies en petits amas. Puis, après une deuxième culture, il en inocula à deux jeunes chats. Tous deux périrent d'épuisement avant le moment où il eût été possible de constater la tuberculose.

Cinq mois après, le même sérum contenait encore les mêmes granulations et, injecté à deux chats, déterminait des lésions tuberculeuses manifestes.

Cette première expérience, que M. Toussaint regarde lui-même comme insuffisante, prouvait du moins la durée que peut avoir la conservation du virus tuberculeux.

Mais voici une expérience plus décisive : il prend, avec toutes les précautions indiquées en pareil cas, du sang, de la pulpe de ganglions pharyngiens, pulmonaires et intestinaux, provenant d'une truie devenue tuberculeuse pour avoir ingéré, quatre mois auparavant, un poumon de vache tuberculeuse. Il en ensemence sept flacons contenant du bouillon de lapin légèrement alcalin, et, dès le lendemain, il trouve dans ces bouillons un trouble très prononcé et un seul et même microbe. Ces cultures, poussées jusqu'à la douzième, gardent toute leur pureté. La multiplication dure de dix à quinze jours, puis le liquide, épuisé, s'éclaircit, et les microbes forment au fond du flacon un dépôt jaunâtre.

« Ce dépôt est exclusivement formé de très fines granulations isolées, géminées, réunies par groupes de trois à dix, ou par petits amas irréguliers. Pendant les premiers jours de la culture, on voit des flocons blanchâtres assez consistants, qui ressemblent beaucoup aux filaments des cultures de bactéridies. Lorsqu'on aspire avec un tube effilé, la plus grande partie du nuage monte dans le tube ou reste suspendue à son

extrémité. Elle persiste plusieurs jours dans le liquide clair sans se diluer; le microbe est donc entouré en ce moment d'une atmosphère de matière gluante et assez consistante. Examinés au microscope, les points agglomérés montrent des amas extrêmement riches d'un microbe qui paraît alors immobile et répandu isolément sur toute la surface de la préparation. Dans les parties liquides, on observe, au contraire, dans les granulations isolées, géminées ou réunies en plus grand nombre, des mouvements browniens très prononcés. Plus tard, la couleur blanchâtre du liquide devient uniforme et enfin les microbes tombent au fond du liquide. Leur réfringence est beaucoup plus grande à la fin qu'au début de la culture. Le diamètre a diminué, il est un peu inférieur à celui du microbe du choléra des poules et n'offre guère que $0^{m},0001$ à $0^{m},0002$ de diamètre. »

Avec des liquides de troisième culture, il inocule des lapins dans le tissu cellulaire sous-cutané, et n'obtient aucun résultat, si ce n'est chez l'un d'eux, tué accidentellement par un chien le trente-troisième jour, et qui présente quelques tubercules dans le poumon. Un chat inoculé dans le péritoine meurt d'épuisement après un mois, c'est-à-dire avant le moment où la tuberculose ait pu être généralisée, mais il présente des ganglions intestinaux énormes, caséeux en certains points; et la sérosité de ces ganglions inoculée à huit lapins les rend tous tuberculeux.

Malgré ces résultats, la démonstration de la spécificité du microbe obtenu était loin d'être faite; remarquons, en outre, que le microbe de M. Toussaint diffère en plusieurs points de celui de Klebs et des auteurs allemands.

Celui que décrivit Eklund (1) s'en rapproche davantage. Dans l'expectoration des phthisiques, il a trouvé, à côté d'éléments

(1) Eklund, *Soc. méd. suédoise*, 28 juin 1880.

cellulaires de différentes formes, des cellules elliptiques ou ovoïdes contenant des micrococcus. Ces microbes, qu'il croit des schizomycètes, et qu'il considère comme l'élément spécifique de la tuberculose, sont surtout remarquables par leur vie turbulente et inquiète. S'il n'y en a que quelques-uns dans la cellule, on les voit se jeter pêle-mêle d'un côté de la cellule à l'autre, « comme, dit-il dans un langage plus imagé que vraiment scientifique, pour s'y disputer la nourriture; s'ils sont en plus grand nombre, c'est un mouvement d'ondulation, de rotation, d'oscillation, comme dans une couvée de serpents ».

Pendant que se produisaient ces résultats, Aufrecht (1) de son côté annonça que le centre des tubercules n'est pas constitué, comme on le pensait généralement, par des détritus cellulaires, mais bien par des microorganismes, d'une part de fins micrococcus isolés ou réunis par deux ou par trois, d'autre part, des bacilles très réfringents dont la longueur est environ le double de la largeur. Il les avait étudiés sur des lapins rendus tuberculeux par inoculation de matière perlée, mais n'avait pas réussi à les colorer.

De son côté Baumgarten (2) en décrivit d'autres également trouvés sur le lapin, occupant tout le nodule tuberculeux, mais plus nombreux au centre qu'à la périphérie, ne se rencontrant du reste que dans le tubercule et partout où il y a du tubercule. Les bacilles de Baumgarten ressemblent au bactérium termo; mais ils sont un peu plus longs et un peu moins larges, leurs contours sont moins nets; tantôt ils paraissent régulièrement cylindriques, tantôt renflés à leurs deux extrémités. D'ordinaire isolés, rarement géminés, ils ne forment jamais de zoogléas, ne se colorent pas comme les bactéries de la putréfaction par le liquide de Weigert, mais deviennent très mani-

(1) Aufrecht, *Patholog. Mitheilungen*, 1881.
(2) Baugmarten, *Centralblatt f. med. Wiss.*, n° 15, 1882.

festes quand on traite des coupes fraîches, plongées pendant vingt-quatre heures dans l'alcool absolu avec une solution très étendue de soude ou de potasse. Ils apparaissent alors comme des bâtonnets trois fois au moins, parfois cinq et six fois plus longs que larges, et sont disséminés dans toute l'étendue du tubercule.

Mais jusque-là ces bacilles n'avaient été trouvés que chez le lapin, et il manquait le véritable criterium expérimental, la culture du microbe ; aussi toutes ces découvertes, depuis celle de Klebs, avaient-elles été accueillies avec tant de froideur, que Cohnheim, un des partisans les plus convaincus de la virulence de la tuberculose, écrivait au commencement de l'année 1882 : « La preuve directe de l'existence d'un virus tuberculeux, et la démonstration sensible de son existence sont encore aujourd'hui un problème irrésolu » (1). Cependant Baumgarten venait de découvrir son bacille chez l'homme dans un cas de tuberculose pleurale et péricardique, quand un des micrographes les plus autorisés de l'Allemagne, Koch, annonça à la Société de physiologie de Berlin (2), qu'il était parvenu à isoler et à cultiver le microbe de la tuberculose, que depuis des années les expérimentateurs cherchaient en vain. Bien que toute la presse médicale ait reproduit tout au long les procédés indiqués par Koch, nous croyons que les détails de son expérience ne seront pas déplacés ici.

Sa découverte repose sur l'emploi d'une méthode de coloration nouvelle, dont le principe est le suivant : tous les schizophycètes, à l'exception de deux, la bactéridie de la lèpre et le bacille de la tuberculose, se colorent en brun par la vésuvine ou brun de phénylène, après avoir été teints en bleu par le bleu de méthylène alcalinisé. De ces deux bacilles, l'un, celui de la lèpre, se colore par le brun Bismarck, l'autre, celui de la tu-

(1) Cohnheim, *Pathologie générale*, 1882.
(2) Koch, *Berl. klin. Woch.*, 10 avril 1882.

berculose, ne se colore pas. Ceci dit, voici le procédé suivi par Koch.

La préparation des tissus à examiner, séchés et durcis dans de l'alcool, est plongée dans un liquide colorant, composé de 200 centimètres cubes d'eau distillée, agités avec 1 centimètre cube d'une solution alcoolique concentrée de bleu de méthylène et additionnée de 2 centimètres cubes d'une solution de potasse au dixième. Ce mélange même après plusieurs jours ne doit former aucun précipité; on peut, du reste, au lieu de bleu de méthylène, se servir d'une autre couleur à l'aniline, et, au lieu de potasse, prendre de la soude ou de l'ammoniaque. On y laisse séjourner les objets que l'on veut teindre pendant vingt-quatre heures; et même en chauffant à 40 degrés, ce temps peut être réduit à une heure ou une demi-heure.

On les place ensuite dans une solution aqueuse concentrée de vésuvine filtrée; on les y laisse de quinze à vingt minutes quand il s'agit d'une coupe durcie dans l'alcool; deux à cinq minutes suffisent si l'on étudie une préparation fraîche étalée sur une lame de verre.

Lorsqu'elles sortent du bleu de méthylène, les substances sont fortement teintes en bleu; après le traitement par la vésuvine, elles prennent une coloration légèrement brunâtre. On lave ensuite à l'eau distillée jusqu'à ce que la couleur blene ait complètement disparu et soit remplacée par une teinte brune; on enlève l'eau au moyen de l'alcool, on éclaircit la préparation à l'aide d'essence de girofle, et on la monte sur le baume de Canada. Sous le microscope, tous les éléments et surtout les noyaux et les produits de désagrégation cellulaire, sont colorés en brun; les bactéries tuberculeuses ont au contraire une belle coloration bleue; et le contraste est si frappant, qu'on reconnaît facilement ces bacilles même quand ils sont en petit nombre.

En prenant, pour alcaliniser, une solution potassique plus

forte, on peut faire apparaître la coloration sur des points où la solution faible ne suffirait pas; mais alors la préparation se ratatine, et ce n'est que par exception qu'il faut faire usage de la solution concentrée.

Les bactéries ont la forme de bâtonnets, elles sont très grêles et d'une longueur qui varie du quart à la moitié du diamètre d'un globule rouge. Elles ressemblent assez comme forme et comme dimensions aux bacilles de la lèpre ; mais ces dernières s'en distinguent parce qu'elles sont un peu plus déliées, pointues à leurs extrémités et, à l'inverse des bacilles de la tuberculose, se colorent par le liquide de Weigert.

Partout où le processus tuberculeux est récent et rapide, les bacilles se rencontrent en grande quantité, et comme ceux de la lèpre, sont souvent groupés dans l'intérieur des cellules; on en trouve aussi de libres surtout à la limite des grands foyers caséeux.

Dès que l'éruption tuberculeuse a atteint son apogée, les bacilles deviennent plus rares, on ne les rencontre plus que par groupes, ils sont peu colorés, presque méconnaissables; ce sont alors des organismes morts; ils peuvent même manquer absolument, mais alors seulement que le processus tuberculeux est complètement arrêté.

Quand les tissus tuberculeux renferment des cellules géantes, c'est dans leur intérieur que les bacilles siègent de préférence; c'est même le seul endroit où l'on en trouve, lorsqu'il s'agit d'une tuberculose à marche lente, et alors chacune n'en renferme qu'un seul ou un petit nombre vers son centre. Quelquefois il n'en existe que dans quelques cellules géantes les plus jeunes; ils manquent dans les vieilles, mais il est à supposer qu'au début elles doivent en renfermer aussi.

Par analogie avec ce qu'ont observé Weiss, Friedlænder, Laulanié, Koch pense que les bacilles agissent comme des corps étrangers dans la formation des cellules géantes.

D'ailleurs sans aucun artifice de préparation, sans réactif colorant, on peut apercevoir ces bacilles dans les tissus qui en renferment beaucoup, tels qu'une granulation grise du poumon d'un cobaye inoculé, en y ajoutant un peu d'eau distillée ou mieux de sérum sanguin et en se servant d'un porte-objet creux, afin d'éviter les courants du liquide. On voit alors les bacilles sous l'aspect de petits bâtonnets, animés d'un mouvement moléculaire, mais sans mouvement propre.

Sous l'influence de certaines circonstances spéciales, les bacilles forment déjà au sein de l'économie des spores ovales au nombre de deux à quatre, contenues dans leur intérieur, à égale distance des deux extrémités.

Koch a recherché et trouvé ce parasite chez l'homme dans 11 cas de tuberculose miliaire, 12 cas de bronchite et de pneumonie caséeuse, 1 cas de tubercule solitaire du cerveau, 2 cas de tuberculose intestinale ; il l'a trouvé deux fois sur 3 cas de scrofule ganglionnaire, et deux fois dans 4 arthrites fongueuses. Plus abondants dans le tubercule miliaire, les baciles se rencontrent habituellement dans les cellules géantes, quelle que soit la lésion tuberculeuse étudiée.

Il les a décelés également dans 10 cas de pommelière, 3 cas de bronchectasie bovine, 1 cas de ganglion caséeux chez le porc, sur une poule, trois singes, neuf cobayes, sept lapins, morts de tuberculose spontanée, enfin sur un grand nombre de cobayes, de lapins et de chats auxquels il avait inoculé la tuberculose avec du tubercule humain ou animal.

Mais l'existence constante des bactéries dans les produits tuberculeux les plus divers, et les propriétés qui les distinguent des autres microorganismes étant établies, restait à prouver que l'on n'avait pas affaire à un simple épiphénomène, mais à la cause morbide elle-même ; pour cela, il fallait les isoler, les cultiver et voir si, en les inoculant à des animaux, on arriverait à déterminer chez eux la tuberculose, comme on le fait à

la suite de l'inoculation de matière tuberculeuse naturelle.

Pour cela, Koch se servit encore d'une nouvelle méthode de culture basée sur l'emploi d'un sol nourricier transparent et ferme, qui garde sa consistance, même à la température d'incubation.

Du sérum sanguin de bœuf ou de mouton recueilli aussi pur que possible est introduit dans un tube à expérience bouché avec un tampon d'ouate. Ce tube est, durant six jours, une heure par jour, exposé à une température de 58 degrés C. On arrive ainsi, du moins dans la majorité des cas, à stériliser le sérum. Puis on le chauffe à 65 degrés le temps nécessaire pour le coaguler et le solidifier. Le sérum présente alors l'aspect d'une masse gélatineuse ambrée, ferme, transparente ou faiblement opaline. Si l'on chauffe au delà de 75 degrés ou trop longtemps, le sérum devient opaque. Pour augmenter la surface destinée à installer les cultures, on fait figer le sérum en inclinant le tube, ou même on le fait coaguler dans un verre de montre. Même après plusieurs jours, il ne doit s'y être développé aucun microorganisme.

Pour ensemencer les matières tuberculeuses, on prend, sur un animal qui vient de mourir, avec des instruments préalablement flambés, une petite parcelle de granulation pulmonaire qu'on transporte rapidement sur le sérum coagulé en évitant de laisser le tampon d'ouate trop longtemps exposé à l'air. Il faut préparer ainsi six à dix tubes, car, malgré les précautions les plus minutieuses, quelques-uns peuvent être souillés accidentellement. Les tubes ainsi préparés sont placés dans un appareil à incubation, à une température constante de 37 à 38 degrés C. Pendant la première semaine, il ne doit rien se produire; tout développement de bactéries à cette époque tient à des impuretés et l'expérience est manquée.

Les bactéries tuberculeuses ne deviennent reconnaissables à l'œil nu que vers le dixième jour, sous forme de petits

points très fins, et d'écailles sèches, qui entourent sur une plus ou moins grande étendue les parcelles tuberculeuses. Un grossissement de trente à quarante diamètres permet de les reconnaître dès la fin du premier septenaire sous forme de figures diverses, de fuseaux contournés en S, uniquement constitués par des bacilles.

Le développement de ces colonies se poursuit jusqu'à la fin de la troisième ou la quatrième semaine. Elles ne s'enfoncent jamais dans le sol qui les supporte et n'en modifient pas la consistance. Elles forment des masses assez résistantes pour qu'on puisse les détacher avec un fil de platine et qu'il faille une certaine pression pour les désagréger.

En somme, développement très lent, possible seulement à la température d'incubation et consistance ferme, écailleuse des colonies bactériennes : ce sont là des caractères qui appartiennent en propre aux bacilles tuberculeux et qui empêchent de les confondre avec aucun autre.

A la quatrième semaine, le développement est donc terminé; si on veut poursuivre les cultures, il faut tous les dix ou quinze jours, en moyenne, ensemencer de nouveaux sols. On enlève pour cela avec un fil de platine flambé quelques-unes des écailles des cultures précédentes et on les porte dans de nouveaux tubes, en ayant soin de les écraser et de les étaler le plus possible.

Quelle que soit leur provenance, les bacilles tuberculeux sont toujours identiques. Après les tubercules du cobaye, Koch ensemença ses tubes avec des tubercules du singe, de la vache, du lapin, de l'homme, et obtint toujours les mêmes microbes.

La présence des bacilles est donc liée à la tuberculose ; restait à faire la preuve qu'ils sont l'agent de la virulence, qu'introduits dans un organisme animal, ils reproduisent à eux seuls les symptômes et les lésions de cette affection. C'était là le

point capital et, pour éviter toute erreur, il fallait un nombre considérable d'expériences, variées de diverses façons, afin de ne laisser aucune prise au doute.

Treize séries d'expériences, portant sur des cobayes, des souris, des rats, un hamster, des pigeons, des grenouilles, des lapins, des chats, des mulots, un chien, inoculés soit dans le tissu cellulaire sous-cutané, soit dans la chambre antérieure, soit dans la cavité péritonéale, soit dans les veines, déterminèrent toujours une tuberculose artificielle sans aucun résultat négatif.

Les bactéries inoculées étaient les résultats de cultures prolongées pendant cinquante-quatre à cent soixante-dix-huit jours, et provenaient soit de l'homme, soit du singe, soit de la vache, de tuberculose spontanée ou de tuberculose artificielle. Les granulations tuberculeuses ainsi obtenues, étaient identiques à celles de la tuberculose spontanée ou par inoculation de matière tuberculeuse.

Avec ces granulations, il fit de nouvelles cultures, obtint les mêmes bacilles, les inocula à nouveau et détermina non seulement quelques granulations, mais même une tuberculose généralisée. Il était impossible de songer à une tuberculose spontanée ni à une infection accidentelle; car d'une part, la tuberculose spontanée exige un temps beaucoup plus long pour déterminer des lésions aussi étendues, d'autre part dans toutes ces expériences des animaux témoins, non inoculés, ou inoculés avec des substances étrangères, mais placés dans des conditions identiques, restèrent absolument indemnes.

Koch conclut de toutes ces expériences que les bacilles ne sont pas un simple épiphénomène, mais la véritable cause de l'infection tuberculeuse, le véritable criterium de la nature tuberculeuse d'une lésion. Le développement si lent de ces bacilles, possible seulement à la température de 37 à 38 degrés, expliquerait, d'après lui, pourquoi l'infection tuberculeuse ne se

fait pas, comme celle du charbon, à la suite d'une blessure insignifiante des téguments; les bactéries sont, en effet, éliminées avant d'avoir pris pied à la surface d'une plaie superficielle ou sur la cornée. C'était la réponse à une des objections des adversaires de l'inoculabilité. Ayant retrouvé ces mêmes bacilles dans des crachats de phthisiques desséchés depuis huit semaines, il les inocula à des cobayes, détermina une tuberculisation généralisée et expliqua ainsi la contagion possible à l'aide des résidus de l'expectoration.

Il est impossible de ne pas être frappé du caractère éminemment scientifique de ces recherches; aussi, tandis que les autres soi-disant microbes de la tuberculose n'avaient été accueillis qu'avec incrédulité, on sentit qu'il y avait à compter avec la découverte nouvelle.

C'était bien là, en effet, un microbe tout nouveau, bien distinct des micrococcus décrits par Klebs, Schüller, Toussaint, différent aussi du bacille court et mobile qu'Aufrecht avait trouvé dans des tubercules de lapins, mais ayant cependant quelque analogie avec celui que Baumgarten avait signalé quelques jours auparavant. Comme celui de Koch, le bacille de Baumgarten était très allongé, ne se colorait pas par le liquide de Weigert, était d'autant plus abondant que les lésions tuberculeuses se trouvaient à un stade moins avancé. Ce qui semble le prouver encore, c'est l'expérience suivante de M. Barbesiu, un élève de Koch, actuellement au laboratoire de M. le professeur Cornil, et qui a bien voulu nous aider de ses conseils dans cette étude : il prend des crachats de phthisiques entre deux lames de verre, écarte ensuite ces lames et colore l'une des préparations suivant la méthode de Baumgarten, l'autre d'après le procédé de Koch ; on trouve alors les deux bacilles, identiques non seulement quant à leur forme et à leur longueur, mais encore quant à leurs dispositions respectives entre eux et à leurs rapports avec les éléments cellulaires voisins.

Mais Koch a certainement le mérite d'en avoir décrit toutes les propriétés, d'avoir indiqué le moyen de les distinguer de toutes les autres bactéries, et d'avoir par ses cultures démontré leur caractère spécifique.

Si l'on songe d'ailleurs aux minutieux détails qu'exige leur préparation, on ne s'étonnera pas que ces bacilles aient pu échapper aux observateurs qui l'ont précédé.

Les expérimentateurs se mirent immédiatement à l'œuvre pour contrôler la déeouverte de Koch ; plusieurs confirmèrent ses résultats et apportèrent quelques modifications de détail à son mode opératoire.

Ehrlich (1) employa l'aniline au lieu de potasse pour alcali et la fuchsine ou violet de méthyle pour matière colorante. Il se sert d'eau distillée saturée d'huile d'aniline et filtrée et obtient ainsi un liquide limpide dans lequel il ajoute goutte par goutte une solution alcoolique saturée de violet de méthyle ; il y laisse séjourner les préparations s'il s'agit de crachats, pendant un quart d'heure à une demi-heure jusqu'à coloration intense ; puis il décolore avec une solution d'acide nitrique 1 pour eau distillée 2, et le bacille apparaît en rouge ou en violet.

Si on les recherche dans les tissus, il vaudrait mieux, d'après M. Barbesiu, se servir d'une solution plus concentrée de fuehsine, soit 3 à 5 pour 100 de la solution d'aniline. On y laisse les préparations pendant vingt-quatre heures, puis on décolore à l'acide nitrique dilué jusqu'à ce que la coupe n'ait plus qu'une coloration légèrement violette (si elle passe au jaune, les bacilles eux-mêmes sont décolorés).

L'avantage de cette méthode serait, d'après Ehrlich, d'agir moins sur les tissus avec l'aniline qu'avec la potasse ; mais il faut une couleur alcaline, l'enveloppe qui reeouvre les bacilles ne se laissant pénétrer que par les alcalis.

(1) Ehrlich, *Deutsch. med. Woch.*, n° 19, 1882.

Baumgarten (1) pour déceler les mêmes bacilles dans l'expectoration des phthisiques, humecte une préparation fraîche de crachats de tuberculeux avec une solution de potasse (une à deux gouttes d'une solution à 33 pour 100, dans un verre de montre rempli d'eau distillée). Les bacilles sont alors visibles à un grossissement de quatre cents à cinq cents diamètres. Pour les distinguer des autres bactéries, de ceux de la putréfaction, par exemple, on enlève la lamelle et on laisse sécher. Après une dizaine de minutes, on passe encore la préparation trois ou quatre fois à travers la flamme d'une lampe à gaz, on ajoute une goutte d'une solution moyennement concentrée de violet de méthyle. Les bactéries de la putréfaction sont colorées en bleu foncé, celles de la tuberculose restent au contraire incolores.

Ce mode de préparation contredit l'opinion d'Ehrlich, sur l'influence des alcalis; en effet, dans le procédé de Baumgarten, les bacilles restent incolores, bien qu'il emploie une solution alcaline avant de faire agir le violet; ainsi que le fait remarquer Ziehl, l'aniline semble avoir le rôle le plus important.

Les mêmes bacilles ont été trouvés non seulement dans les crachats des phthisiques et les tubercules du poumon, mais aussi dans l'urine et les selles chez des sujets atteints de cystite et d'entérite tuberculeuse; et dans ces derniers temps, on en a fait un élément de diagnostic de la plus haute importance. Ainsi que Koch déjà l'avait pensé, Marchiafava et Celli (2) les ont trouvés dans les crachats de sujets qui ne présentaient encore que des signes douteux de phthisie et ont pu annoncer la tuberculose, alors qu'il n'y avait comme symptôme qu'une légère rudesse au sommet d'un poumon; et il y a quelques jours, M. Bar-

(1) Baumgarten, *Centralbl. f. med. Wiss.*, 24 juin 1882.
(2) *Gazett. degl. Ospit.*, 29 octobre 1882.

besiu (1) affirmait que leur présence dans l'urine pourrait, dans des cas douteux, établir le diagnostic de tuberculose de l'appareil génital ou urinaire.

Que faut-il penser maintenant de cette découverte de Koch? Ce bacille qu'il trouve dans tous les tissus tuberculeux, et rien que dans eux, qu'il différencie de tous les autres microbes, qu'il isole, qu'il cultive, qu'il inocule et à l'aide duquel il reproduit constamment et la tuberculose et des bacilles identiques, est-il vraiment le virus tuberculeux, si longtemps et si vainement cherché jusque-là?

Quelle que soit à cet égard la conviction de Koch et de ses élèves, nous n'oserions la partager d'une façon absolue. Avant de nous prononcer, il faut que ces recherches soient reprises, répétées par de nombreux expérimentateurs, que toutes les causes d'erreurs soient étudiées et écartées, et nous attendons ces résultats, qui ne sauraient tarder à se produire. Quoi qu'il en soit, la doctrine de la virulence de la tuberculose a fait en peu de temps de rapides progrès : cette doctrine qu'il y a quelques années à peine, on pouvait considérer encore, et avec quelque raison, comme une hypothèse chimérique et sans aucun fondement, est admise ou discutée du moins par les hommes les plus éminents; et elle a montré déjà ce qu'on en pourrait attendre, en faisant cesser cette indifférence, ou plutôt ce découragement thérapeutique dans lequel se trouvait le médecin, en face d'une affection qui inscrit à son actif un septième de la mortalité humaine.

La question sans doute est trop nouvelle pour qu'elle s'impose par ses résultats; mais enfin, le traitement de la phthisie par les inhalations de benzoate de soude et de créosote, était le corollaire des inoculations de Schüller, et les recherches récentes de M. Vallin (2) montrent tout le parti que l'on peut

(1) Barbesiu, *Soc. anat.*, 27 janvier 1883.
(2) Vallin, *Bull. Acad. méd.*, 16 janvier 1883.

espérer de l'expérimentation appliquée au traitement de la tuberculose, affection infectieuse.

Il imbibe des bandelettes de papier à filtrer avec de l'eau distillée dans laquelle il avait écrasé des fragments caséeux d'organes tuberculeux. Ces bandelettes étaient desséchées, puis imbibées à nouveau d'eau distillée ; et le suc que l'on pouvait ensuite en retirer par expression, inoculé à des cobayes, provoquait chez eux la tuberculose. D'autre part, ces mêmes bandelettes imbibées de produits tuberculeux et desséchées, étaient exposées à des désinfectants divers et après inoculation, les résultats furent les suivants :

Exposé à des vapeurs sulfureuses, à la dose de 40 grammes de soufre brûlé par mètre cube, le virus tuberculeux est neutralisé ; il peut garder ses propriétés, si la dose n'est que de 20 grammes et conserve sûrement sa virulence à une dose moindre. L'eau bouillante, même quand l'ébullition n'a duré que quelques minutes, désinfecte complètement le tubercule.

La sulfate de nitrosyle qui dégage des vapeurs nitreuses, ne suffit pas, à la dose de 33 centigrammes par mètre cube, pour neutraliser le virus ; il en faut 66 centigrammes pour que l'inoculation reste négative.

Enfin une solution de sublimé au millième détruit la virulence, mais elle persiste complète avec une solution à un demi-millième.

Si donc la tuberculose est véritablement une affection infectieuse, virulente, contagieuse, ce sera sans doute une raison pour chercher à éviter la propagation du mal, mais c'en sera une aussi de ne pas désespérer de le guérir.

Jusqu'ici, on était habitué à considérer la tuberculose comme l'expression de la misère individuelle ou sociale, et c'est en cherchant à améliorer les conditions de l'existence que 'on espérait diminuer le champ de la maladie. Si les idées nouvelles se confirment, on aura désormais à lutter non plus contre une

inconnue trop souvent inattaquable, mais contre un élément tangible, dont on connaîtra et l'origine et les conditions de développement.

S'ensuit-il qu'il faille pour cela repousser tout ce qu'a fait l'ancienne médecine clinique et rejeter dans l'oubli toutes les influences banales, empiriquement admises autrefois comme causes de la phthisie? Certes non. Si même on arrive à démontrer d'une façon irréfutable l'infectiosité de la tuberculose, il faudra toujours, et dans l'étiologie et dans la thérapeutique, mettre en regard de l'agent infectieux, cause première du mal, le terrain sur lequel il doit germer et se multiplier.

Or, ainsi que nous l'écrivait il y a peu de temps M. le professeur Chauveau, « la tuberculose est précisément une de ces maladies infectieuses où la préparation du terrain par des causes accessoires, favorise singulièrement le développement du germe. Cette influence du terrain s'observe d'ailleurs dans des cas où la virulence des germes, est bien autrement active et dangereuse, comme celui de la septicémie gangreneuse, par exemple. Dans ces cas et dans beaucoup d'autres, il est extrêmement facile de démontrer par les expériences de laboratoire, que les causes extérieures à l'agent spécifique, exercent la plus énergique action sur les effets de cet agent lui-même, comme dans les matras à cultures d'imperceptibles modifications chimiques font apparaître ou disparaître la fécondité.

» Il serait certes difficile de faire l'énumération de toutes les erreurs, des méprises grossières dont l'observation clinique a été victime dans les questions étiologiques. Mais dans l'encombrant bagage de l'ancienne médecine, il ne reste pas moins un grand nombre d'observations judicieuses dont la science moderne a le devoir de tirer parti. »

Ce fut sans doute une conception brillante et hardie que celle qui plaça la tuberculose au nombre des affections infectieuses;

mais si l'inoculabilité et la spécificité de la tuberculose son actuellement démontrées et admises par la généralité des auteurs, il y a au point de vue du virus tuberculeux lui-même, encore bien des recherches à faire, bien des desiderata à combler, avant que cette question ait reçu son entière consécration scientifique et ait pris rang dans le cadre des vérités acquises.

BIBLIOGRAPHIE

Cruveilhier. — Bull. Soc. anatom., 1826.

Lombard. — Essai sur les tubercules, Th. Paris, 1826.

Kortum. — Commentarius de vitio scrofuloso.

Lepelletier. — Traité des maladies scrofuleuses, Paris, 1836.

Malin. — Gazette médicale, 1839.

Klencke. — Unters. u. Erfahr. im Gebicte der Anat., 1843.

Villemin. — Cause et nature de la tuberculose (Bull. Acad. méd., 5 déc. 1865).

Villemin. — Causc et nature de la tuberculose (Bull. Acad. méd., 1866).

Lebert. — Bull. Acad. méd., 30 oct. 1866.

Vogêl. — Die Uebertragbarkeit der Tuberculose auf Thicre (Deutsch Arch. f. klin. Med., t. II, 1866).

Hérard et *Cornil.* — De la phthisie pulmonaire, Paris, 1867.

Feltz et *Metzquer.* — Bull. Acad. méd., août 1867.

A. Clark. — Inoculability of Tubercle (Med. Times and Gaz., 1867).

Colin. — Rapport à l'Acad. de méd., 16 juillet 1867.

Waldenbourg. — Berl. klin. Woch, n°s 51 et 52, 1867.

Hoffmann. — Beitræge fur Lehre von der Tuberculose (Deutsch. Arch. f. klin. Med., t. III, 1867).

W. Marcet. — On the inoculation of animals etc. (Med. chir. Transact., 1867).

Roustan. — Recherches sur l'inoculabilité de la phthisie, Th. Paris, 1867.

Langhaus. — Die Uebertragbarkeit der Tuberculose auf Kaninchen, Marbourg, 1867.

Jacobs. — Transmission de la tuberculose, etc. (Presse médicale, 1868).

Villemin. — Études sur la tuberculose, Paris, 1868.

Villemin. — De la virulence et de la spécificité de la tuberculose (Acad. méd., août 1868).

Klebs. — Ueber die Entstehung der Tuberculose, etc. (Virchow's Archiv., t. XLIV, 1868).

Sanderson. — A series of microscopical specimens, etc. (Brit. med. Journ., 1868).

Wilson Fox. — A Lecture of the artificial production of tubercle (Brit. med. Journ., 1868).

Lebert et *Ley.* — Bull. Acad. méd., n°s 13 et 14, 1868.

Villemin. — Prophylaxie de la tuberculose (Un. méd., t. V, 1868).
P. Spillmann. — Revue critique (Arch. gén. méd., septembre 1868).
Chauveau. — Application de la connaissance des conditions de l'infection à l'étude de la contagion de la phthisie tuberculeuse. Discussion à l'Acad. de méd. sur l'inoculabilité de la tuberculose (Bull. Acad. méd., t. XXXIII, 1868).
Feltz. — Etudes cliniques et expérimentales des embolies capillaires, Paris, 1868.
Castan. — Documents pour servir à l'histoire de la contagion de la phthisie (Montpellier méd., 1869).
Bouley. — Bull. Acad. méd., 1869.
Waldenbourg. — Die Tuberculose, etc., Berlin, 1869.
Chatin. — Des effets produits chez les lapins par l'injection de substances tuberculeuses et cancéreuses (Gaz. méd., Lyon, 1869).
Cohnheim et *Fraenkel.* — Virchow's Archiv., t. XLV, 1869.
Bernhardt. — Beitræge sur Lehre von der specifischen Natur der Tuberculose (Deutsch. Arch. f. klin. Med., t. V, 1869).
Chauveau. — Sur la contagion de la tuberculose (Lyon méd., n° 5, 1870).
Parrot. — Mém. Soc. biologie, 1870.
Gerlach.—Ueber die Impfbarkeit der Tuberculose und der Perlsucht bei Thiere, etc. (Virchow's Archiv., t. LI, 1870).
Papillon, *Nicol* et *Laveran.* — Recherches expérimentales sur l'inoculabilité de la tuberculose (Gaz. hebd,, 21 juillet 1871).
Bogolowsky. — Beitræge ur Impfung mit tuberculosen Massen (Centralblatt . med. Wiss. n° 7, 1871).
Semmer. — Uebertragungsbericht der Perlsucht der Rinder,etc., Œsterr, t. XXXVI, 1871.
Biffi et *Verga.* — Nuovi tentativi d'inoculazioni del tuberculo gregio (Gaz. lomb., 29 août 1871).
Gunther et *Harmes.* — Versuche ueber Tuberculosis (Berl. Mag., 1871).
Chauveau. — Lettre à M. le prof. Villemin sur la transmissibilité de la tuberculose (Rec. méd. vét., 1872).
Damaschino. — De l'étiologie de la tuberculose, Th. d'agrég., Paris, 1872.
Dieulafoy. — De la contagion, Th. d'agrég., Paris, 1872.
Buhl. — Briefe uber Lungenentzundung, etc., Munich, 1872.
Colin. — Sur la non transmission de la tuberculose par l'ingestion de la matière tuberculeuse (Bull. Acad. méd., n° 21, 1873).
Chauveau. — Transmission de la tuberculose par les voies digestives (Lyon méd., n° 22, 1873).
Chauveau. — Transmission de la tuberculose par ingestion (Bull. Acad. méd., 3 juin 1873).
Saint-Cyr. — Bull. Acad. méd., 3 juin 1873.
Parrot. — Note sur les diff. résultats de l'inoculation des matières tuberculeuses et non tuberculeuses (Mém. Soc. biologie, 1873).
Liouville. — Mémoires Soc. biologie, 1873.
Zundel. — Chronique de l'Allemagne (Rec. méd. vét., 1873).
Pidoux. — Études générales et pratiques sur la phthisie, Paris, 1873.

Klebs. — Die kunstliche Erzeugung der Tuberculose (Arch. f. exp. Path. u. Pharm., t. 1, 1873).

Hering. — Histol. u. exp. Studien ub. Tuberculose, Berlin, 1873.

Bollinger. — Ueber Impf-und Fütterungstuberculose (Arch. f. exp. Path. u. Pharm., t. 1, 1873).

Saint-Cyr. — Transmission de la tuberculose (Lyon méd., 1874).

Abadie. — A propos de la tuberculose (Journ. méd. de l'Ouest, t. VIII, 1874).

Moriez. — Contagion de la tuberculose (Montpellier méd., septembre 1874).

Bouley. — Chronique mensuelle (Rec. méd. vét., t. LI, 1874).

Chauveau. — Faits nouveaux de transmission de la tuberculose par les voies digestives chez le chat domestique (Bull. Acad. méd., n° 37, 1874). — Contagion de la tuberculose (Revue scientifique, 1874). — Congrès de Lille, 24 août 1874.

Metzquer. — Étude clinique de la phthisie galopante, Paris, 1874.

Viseur. — Bull. Acad. méd., 15 septembre 1874.

Friedlænder. — Uber locale Tuberculosen (Sammt. klin. Vorträge, n° 64, 1874). — Versuche uber die Frage der Impftuberculose (Berl. klin. Voch., 1874).

Bollinger. — Impftuberculose (Corresp. Bl. f. Schweitzer Ærtze, 1874).

Gerlach. — Ist das Fleisch von tuberkelkranken Thiere als Nahrungsmittel fur Menschen zu verwenden, Berlin, 1874.

Schœngen. — Uebertragung der Tuberculose vom Rinde zum Menschen (Mag., 1874).

Roloff. — Zur Etiologie der Tuberculose.

Gunther et *Harmes.* — Versuche auf Tuberculosis.

Mœller. — Zur Etiologie der Tub. (Zeitsch. f. med. Wiss., 1874).

Carpani. — De l'inoculation de la tuberculose (Lo sperimentale, avril 1874).

Flemming. — The transmissibility of tuberculosis (Brit. and for. med. chir. Rew., oct. 1874).

Weber. — The communicability of consumption (Brit. med. Journ., t. I, 1874).

Crocq. — Sur l'inoculation de la tuberculose (Gaz. hebd., 1er octobre 1875).

Villemin. — Rép. à M. le Dr Crocq (Gaz. hebd., 22 octobre 1875).

Dutreux. — La virulence et la spécificité de la phthisie (Journ. méd. Bruxelles, 1875).

Schreiber. — Zur Lehre von der artificiellen Tuberculose, Th. Kœnigsberg, 1875.

Orth. — Ueber Tuberculose (Berl. klin. Woch., 1875).

Foulis. — Étude sur le tubercule (The Glasgow. med. Journ., juillet 1875).

Perroncito. — La tuberculosi in rapporto colla economia sociale e rurale, Turin, 1875.

Biffi et *Verga.* — Sulla inoculabiliti della tubérculosi (Gaz. lomb., 1875).

Metzquer. — Bull. Acad. méd., 21 novembre 1876.

Daremberg. — De l'expectoration dans la phthisie pulm., Th. Paris, 1876.

Bollinger. — Tuberculose Infection, etc. (Deutsch. Zeitsch., t. II, 1876).

Wolff. — Ueber entzündliche Veronderungen innerer œrgane, etc. (Virchow's Archiv., t. LXVII, 1876).

Metzquer. — De la non-inoculabilité des substances tuberculeuses. Bull. Acad. méd., 8 mai 1877).

Cohnheim et *Salomonsen.* — Studien uber experimentelle Tuberculose (Deutsch.

Zeitsch. f. prackt. Med., n° 32, 1877).

Klebs. — Ueber Tuberculose (Prag. med. Woch., n°s 42, 43, 1877).

Cohnheim. — Uebertragbarkeit der Tuberculose, Berlin, 1877

Semmer. — Uebertragungsversuche der Tuberculose (Dorp. med. Zeitsch., n°s 3, 4, 1877).

Vallin. — Le lait des vaches phthisiques peut-il transmettre la tuberculose ? (Ann. d'hyg. publ. et de méd. lég., 1878).

Metzquer. — Sur la non-inoculabilité du tubercule (Bull. Acad. méd., 16 novembre 1878).

P. Spillmann. — De la tuberculisation du tube digestif, Th. agrég., Paris, 1878.

Gyss. — De la tuberculose expérimentale (Arch. méd. belges, juin 1878).

Siegmund. — Corresp. bl. f. schweiz. Aerzte, n° 15, 1878.

Tappeiner. — Ueber eine neue Methode Tuberculose zud erzengen (Virchow's Archiv., t. LXXII, 1878.

Schottelius. — Unterirsuchungen uber die Wirkung inhaldter Substanzen (Virchow's Archiv., t. LXXII, 1878). — Experimentelle Unters. uber die Entstehung der Miliarpneumonie durch Inhalation (Centralbl. f. med. Wiss., 1878).

Reich. — Die Tuberculose, eine infectiöse Krankheit (Berl. klin. Woch., n° 37, 1878).

Sokolowsky. — Zur Etiologie der Tuberculose, (Berl. klin. Woch., 1878).

Lebert. — Die tub. Erkrankung der Affen (Deutsch. Arch. f. klin. Med., t. XII, 1878).

Martin. — Recherches anatomo-pathologiques et expérimentales sur la tuberculose, Th. Paris, 1879.

Colin. — Sur la tuberculose généralisée à la suite de l'inoculation du tubercule. (Bull. Acad. méd., n° 19, 1879).

Hueter. — Die experimentelle Erzengung der Synovitis granulosa hyperplastica, etc. (Deutsche Zeitsch. f. Chir., t. XI, 1879).

Schüller. — Experimentelle Untersuchungen uber die Genese der scrof. und tub. Gelenkentzundungen (Centralblatt. f. Chir., n° 43, 1878).

Baumgorten. — Berl. klin. Woch., n° 27, 1879.

Orth. — Experim. Untersuchungen uber Fütterungstuberculose (Virchow's Archiv, t. LXXVII, 1879).

Weigert. — Zur Lehre von der Tuberculose (Virch. Archiv., t. LXXIII, 1879).

Hanot. — Art. Phthisie, in Nouveau dict. de méd. et chir. prat., t. XXVII, 1879.

Gignoux. — De la tuberculose considérée comme une affection contagieuse (Lyon méd., 30 mai 1880).

Martin. — Nouvelles recherches sur la tuberculose spontanée et expérimentale (Soc. biologie, 20 novembre 1880). — Tuberculose des séreuses et du poumon. Pseudo-tuberculose expérimentale (Archives de physiologie, 1880).

Kiener. — De la tuberculose dans les séreuses chez l'homme et chez les animaux inoculés (Arch. phys., 1880).

Estor. — Du tubercule (Gaz. hebd. Montpellier, 1880).

Van Peski. — Etudes historiques sur la tuberculose pulmonaire, Paris, 1880.

Laulanié. — Comptes rendus Acad. sciences, 1880.

Brunet — Comptes rendus Acad. sciences, 1880.

Eklund. · Rapport lu à la Soc. méd. suédoise, 28 juin 1880.

Virchow. — Ueber die Persulcht der Hausthiere, etc. (Berl. klin. Woch., n°s 14. et 15, 1880).

Baumgarten. — Ueber das Verhältniss von Perlsucht und Tuberculose (Berl. klin Woch, 5 octobre 1880).

Schüller. — Exp. u. hist. Untersuchungen uber die Entstechung und Ursachen der scroph. u. tub. Gelenkleiden, Stuttgart, 1880.

Tappeiner. — Neue exp. Beiträge zur Inhalations-tuberculose (Virchow's Archiv., . LXXXII, 1880).

Sommer. — Tuberculose und Perlsucht (Virchow's Archiv. t. LXXXII, 1880).

Toussaint. — Sur la contagion de la tuberculose (Comptes rendus Acad. sciences, n° 19, 1881). — Contribution à l'étude de la transmission de la tuberculose : infection par le jus de viande chauffée (Comptes rendus Acad. sciences, 1er août 1881). — Infection tuberculeuse par les liquides de sécrétion et la sérosité des pustules de vaccin (Comptes rendus Acad. sciences, 8 août 1881). — Sur le parasitisme de la tuberculose (Comptes rendus Acad. sciences, 16 août 1881).

Martin. — Nouvelles recherches sur la tuberculose spontanée et expérimentale des séreuses (Arch. phys., 1881). — Recherches sur les propriétés infectieuses du tubercule (Arch. phys., 1881).

Bouchard. — Leçons sur les maladies infectieuses (Revue de médecine, 1881).

Faisans. — De la tuberculose. Revue générale (Rev. sc. méd., t. XVIII, 1881).

Dreyfus-Brisac. — De la tuberculose, maladie infectieuse (Gaz hebd., n° 12, 1881).

Du Cazal et Zuber. — Du rôle pathogénique des microbes (Rev. sc. méd., t. XVIII, 1881).

Baumgarten. — Zur Contagiositæt der Tuberculose (Centralblatt, n° 15, 1881).

Baumgartel. — Perlsucht bei Schweinen (Sachs. Ber., 1881).

Flemming. — Milch und Fleisch perlsuchtigen Thiere (Zeitsch. f. microscop. Fleisch beschau, 1881).

Talma. — Ueber Virus tuberculosum (Zeitsch. f. klin. Med., t. XI, 1881).

Deutschmann. — Zur Frage uber tuberculosen Virus (Centralbl., n° 18, 1881).

Bertheau. — Zur Lehre von der Inhalations-tuberculose (Deutsch. Arch. f. klin. Med., t. XXVI, 1881).

Rindfleisch. — Tuberculose (Virchow's Arch., t. LXXXV, 1881).

Fehleisen. — Ueber Impfung mit Abcessmembranen, etc. (Deutsch Zeitsch. f. Chir., t. XIV et XV, 1881).

Orth. — Zur Frage nach der Berziehung der sogennanten Miliartuberculose (Berl. klin. Woch., n° 42, 1881).

Creighton. — La tuberculose des animaux se transmet-elle à l'homme par le lait et la viande (Ann. d'hyg., septembre 1881).

Brigidi et *Bianchi.* — Revue générale sur les travaux relatifs à la tuberculose (Lo sperimentale, juin 1881).

Mac Aldovie. — De la phthisie envisagée comme une affection infectieuse (the Lancet, novembre 1881).

Dieulafoy et *Krishaber.* — Sur l'inoculation de la tuberculose chez le singe (Bull. Acad. méd., 18 juillet 1882, et Arch. phys., 1883). Mémoire couronné par l'Ins-

titut, prix Montyon, 1883.

Giboux. — Inoculabilité du tubercule par la respiration des phthisiques (Comptes rendus Acad. sciences, 22 mai 1882).

Leloir. — Mém. Soc. de biologie, 30 décembre 1882.

Du Castel. — Phthisie pulmonaire, Revue critique (France médicale, 1882).

Cohnheim. — Allgem. Pathologie, 1882. La tuberculose considérée au point de vue de la doctrine de l'infection, 2e éd., trad. de Musgrave-Clay, Paris, 1882.

Baumgarten. — Tuberkelbacterien (Centralbl., 15 avril 1882).

Aufrecht. — Die Etiologie der Tuberculose (Centralblatt, n° 17, 1882).

Weichselbaum. — Exp. Untersuchungen uber Inhalations-tuberculose (Centralblatt, n° 19, 1882).

Koch. — Die Etiologie der Tuberculose (Berl. klin. Woch, n° 15, 1882).

Ehrlich. — Deutsch. med. Woch, n° 19, 1882.

Baumgarten. — Ueber ein bequemes Verfahren Tuberkelbacillen in Sputis nachzuweisen (Centralblatt, 24 juin 1882).

Baumgarten. — Ueber Tuberculose (Deutsch. med. Woch., n° 22, 1882).

Aufrecht. — Ueber Tuberculose (Deutsch. med. Woch., n° 30, 1882).

Ziehl. — Ueber Fræbung der Tuberkelbacillen (Deutsch., med. Woch., n° 33, 1882).

Siedamgrotzky. — Tuberculose Uebertragunsversuche (Arch. f. wiss. u. prackt. Thierheilkunde, t. VIII, 1882).

Tappeiner. — Zur Frage der Contagiositæt der Tuberculose (Deutsch. Arch. f. klin. Med., t. XXIX, 1882).

Schuchardt. — Die Impftuberculose des Auges, etc. (Virchow's Arch., t. LXXXVIII, 1882).

Damsch. — Ueber Impfbarkeit der Tuberculose als diagnostisches Hülfmittel. (Deutsch. Arch. f. klin. Med., t. XXXI, 1882).

Schottelius. — Zur Kritik der Tuberculosenfrage (Virch. Arch., t. XCI, 1882).

Frerichs. — Beitrage zur Lehre von der Tuberculose, Marbourg, 1882.

Marchiafava et *Celli.* — Gaz. degl. Ospit., 29 oct. 1882.

Raymond. — Recherches expérimentales sur l'étiologie de la tuberculose (Arch. gén. de méd., 1883).

Castan. — Revue critique (Montpellier méd., 1883).

Vallin. — Bull. Acad. méd., 16 janvier 1883.

MOTTEROZ, Adm.-Direct. des Imprimeries réunies, A, rue Mignon, 2, Paris